ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

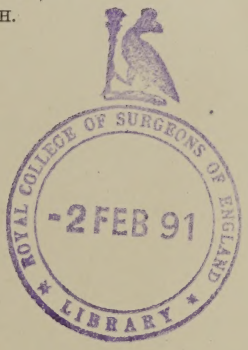
DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

III.



STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1889.

Druck von Gebrüder Kröner in Stuttgart.

DEM EHEMALIGEN DORPATER PHARMAKOLOGEN

HERRN PROFESSOR

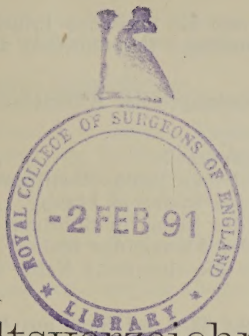
Dr. RUDOLF BOEHM

DIRECTOR DES PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES ZU LEIPZIG

IN GRÖSSTER HOCHACHTUNG GEWIDMET

VOM

VERFASSER.



Inhaltsverzeichniss.

I. E. Kiwull, Ueber die Wirkung einiger Solvinpräparate.

A. Chemischer Theil.

Seite

1. Historisches 1
2. Darstellung des Türkischrothöls 2
3. Eigenschaften des Türkischrothöls 3
4. Chemische Constitution der Solvine 6
5. Benennungen der Solvine 8
6. Eigenschaften der untersuchten Solvine 8
7. Reactionen der Solvine 10

B. Pharmakologischer Theil.

1. Historisches 13
2. Wirkung der Solvine auf das Blut 15
   a) Wirkung auf das Spectrum 15
   b) Wirkung auf die Blutkörperchen 16
   c) Wirkung der Solvinpräparate auf die Blutgerinnung 18
3. Allgemeinerscheinungen bei Injection ins Blut 20
4. Wirkung der Solvinpräparate auf den Blutdruck 32
5. Wirkung der Solvinpräparate bei localer Application 33
   a) Wirkung auf die Schleimhaut des Auges und Mundes . . . 33
   b) Wirkung bei Application in den Magen 34
   c) Wirkung auf die Haut 39
      α) Versuche mit Dialysenapparaten 39
      β) Versuche am lebenden Thiere 40
   d) Wirkung auf den isolirten Muskel 43
   e) Wirkung auf die peripheren Nerven 45
   f) Wirkung auf das isolirte Herz 45
   g) Wirkungen auf andere isolirte Organe 49
6. Wirkung der Solvinpräparate bei subcutaner Application 51
7. Wirkung der Solvinpräparate auf Darmparasiten 54
8. Wirkung des ricinolsauren Natriums 56

Schlussbetrachtung 57

II. H. Stillmark, Ueber Ricin. Mit Zusätzen des Herausgebers.

A. Historisches.

1. Ueber die Ricinuspflanze und ihre Verwendung 59
2. Ueber die Ricinusbestandtheile 64

Seite
a) Ueber das resp. die toxischen Principien 64
b) Ueber die sonstigen Bestandtheile der Ricinussamen . . . 72

B. Eigene chemische Untersuchungen der Ricinussamen.

1. Anorganische Bestandtheile 75
2. Ueber einen organischen Bestandtheil, das Ricin 76
a) Darstellung des Ricins in Lösung 76
b) Darstellung des Ricins in Substanz 79
c) Reactionen der Lösung des Ricins 80
d) Resumé über die chemische Natur des Ricins 85

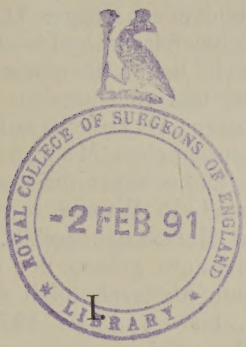
C. Pharmakologische Versuche über das Ricin aus Ricinus communis.

1. Wirkung des Ricins auf das Blut und dessen Bestandtheile . . . 88
a) Wirkung auf defibrinirtes Blut 88
b) Wirkung auf Blutserum 90
c) Wirkung auf rothe Blutkörperchen resp. deren Bestandtheile 92
α) Wirkung auf intacte, gewaschene Blutkörperchen . . . 92
β) Wirkung auf Blutkörperchenlösung 93
γ) Wirkung auf Stromata 93
δ) Wirkung auf reines Hämoglobin 94
d) Wirkung auf undefibrinirtes Blut, resp. auf Theile desselben 94
α) Wirkung auf ganzes undefibrinirtes Blut 94
β) Wirkung auf Plasma 95
e) Ueber das sonstige physiologisch-chemische Verhalten des Ricins und des dadurch bedingten Niederschlags 96
2. Wirkung des Ricins auf überlebende Organe von Warmblütern . . 99
3. Wirkung des Ricins auf das Williams'sche Froschherz 100
4. Wirkung des Ricins auf isolirte Nerven und Muskeln 101
a) Wirkung auf den Muskel 101
b) Wirkung auf die Nervenstämme 101
5. Wirkung auf den Gesammtorganismus 102
AA. Wirkung des Ricins auf Menschen, d. h. Casuistik der Ricinusvergiftungen 104
BB. Protokolle der Versuche an Thieren 112
a) Versuche mit Präparaten aus über 30 Jahre alten Sem. Ricini communis 113
α) Versuche mit lufttrockenen Samen 113
β) Versuche mit bei 110° C. getrockneten Samen 119
γ) Versuche mit gekochtem Ricin 120
δ) Versuche mit in wässeriger Lösung auf 62° resp. 85° C. erhitztem Ricin 120
ε) Versuche mit durch essigsaures Blei gefälltem Ricin . 121
ζ) Versuche mit durch Dialyse gereinigtem Ricin 122
η) Versuche mit durch Essigsäure und Ferrocyankalium gefälltem Ricin 123
ϑ) Versuche mit durch saure Extraction gewonnenem Ricin 123
ι) Versuche mit durch alkalische Extraction gewonnenem Ricin 124
κ) Versuche mit durch 10%ige Kochsalzlösung extrahirtem Ricin 125
λ) Versuche mit Alkoholextraction des Ricins 126
μ) Versuche mit Aetherextraction des Ricins 127
ν) Versuche mit Glycerinextraction des Ricins 127
ο) Versuche mit durch Magnesium- und Natriumsulfat gefälltem Ricin 128
b) Versuche mit frischen Ricinussamen 131
α) Versuche mit Presskuchenpräparaten der frischen Samen 131
β) Versuche mit unausgepressten frischen Samen von Ricinus communis 136

Seite
γ) Versuche mit angekeimten Samen 140
c) Versuche mit in trockener Form dargestelltem reinem Ricin . 141

D. Ueber das Ricin einiger anderer Euphorbiaceen.

1. Versuche mit den Samen von anderen Ricinusarten 145
2. Versuche mit den Samen von Croton Tiglium 146
   a) Wasserextraction und Fällung mit kohlensaurem Natrium . 146
   b) Extraction mit 10%iger Kochsalzlösung und Fällung durch Essigsäure und Ferrocyankalium 147
   c) Extraction mit 10%iger Kochsalzlösung und Fällung durch Magnesiumsulfat 148
3. Versuch mit den Samen von Jatropha Curcas 149



Ueber die Wirkung einiger Solvinpräparate.

Von

Ernst Kiwull aus Riga.

A. Chemischer Theil.

I. Historisches.

Die unter dem Collectivnamen Solvin oder Polysolve[1]) neuerdings von Amerika aus für die medicinische Praxis empfohlenen Präparate sind im Wesentlichen Producte der Einwirkung concentrirter Schwefelsäure auf die verschiedensten Triglyceride der Fettsäuren, resp. auf die betreffenden freien Fettsäuren selbst. Es ist darnach leicht einzusehen, dass das Solvin kein einheitlicher Körper ist, sondern dass aus jedem Oele, Fette oder jeder Fettsäure sich ein besonderes Solvin darstellen lässt.

Diese Solvinpräparate sind nun keineswegs erst neuerdings entdeckte Verbindungen, sondern sie haben in der technischen Chemie, speciell in der Türkischrothfärberei, schon seit mehr als fünfzig Jahren eine Rolle gespielt. Schon der hochverdiente F. F. Runge[2]) empfahl nämlich in seiner Farbenchemie vom Jahre 1834 die Behandlung der Oele mit Schwefelsäure für die Zwecke der Türkischrothfärberei. Wenn er auch wesentlich nur vom technologischen Standpunkt aus die Solvinfrage berührte und die chemische Seite kaum berücksichtigte, so gebührt ihm doch das Verdienst, als Erster ein Solvinpräparat dargestellt und praktisch verwerthet zu haben.

Nach Runge war es Fremy[3]), welcher die Einwirkung der Schwefelsäure auf Mandelöl und reine Oelsäure untersuchte. Er

[1]) Der Name *Solvin* ist abgeleitet von *solvo* = *lösen*, weil diese Substanzen, wie wir sehen werden, in der That ein hohes Lösungsvermögen für Salze etc. besitzen. Das halb griechische, halb lateinische Wort *Polysolve* muss der Herausgeber unbedingt verwerfen.

[2]) F. F. Runge, Farbenchemie, Theil **1**, 1834.

[3]) Annal. der Chemie u. Pharmacie, Bd. **20**, p. 50. Citirt nach Liebig,

nennt den dabei sich bildenden Körper Oleïnschwefelsäure. Bei der Einwirkung von Schwefelsäurehydrat auf Baumöl oder Mandelöl in der Kälte zeigt sich bei Vermeidung aller Temperaturerhöhung keine schweflige Säure, und es entstehen nach Fremy dabei zwei, resp. drei gepaarte Säuren, Glycerinschwefelsäure und Oleïnschwefelsäure, letztere neben Margarinschwefelsäure. Die Oleïnschwefelsäure ist nicht krystallisirbar. Die Verbindungen derselben mit Alkalien sind in Wasser löslich und diese Salzlösungen werden durch Erd- und Metallsalze gefällt. Eine Trennung von Margarin- und Oleïnschwefelsäure gelang nur sehr schwer.

Mehrere Jahrzehnte hindurch blieb dann die Oleïnschwefelsäure vollständig unbeachtet, bis im Jahre 1877 der Schweizer Chemiker A. Müller-Jacobs[1]), welcher später nach Amerika auswanderte, sich dieselbe als Beize für die Zwecke der Türkischrothfärberei patentiren liess. Er gibt der Beize[2]) den Namen Türkischrothöl, welcher Name jetzt sehr allgemein wird und die Bezeichnung Oleïnschwefelsäure in der Technik ganz verdrängt hat. Der Name Solvin gilt nur für die Pharmacie. — A. Müller-Jacobs gibt eine sehr ausführliche und gründliche chemische Untersuchung über alle bei der Bildung von Türkischrothölen aller Arten verlaufenden Processe, weshalb ich mich über seine Arbeiten ausführlicher verbreiten werde.

II. Darstellung des Türkischrothöls.

Bei der Herstellung von Türkischrothöl und analogen Verbindungen lässt man auf irgend ein Oel von der Constitution der dreisäurigen Ester des Glycerins, z. B. auf Mandelöl, Olivenöl, Ricinusöl, Rüböl etc., nachdem dieselben gut gekühlt worden sind, concentrirte Schwefelsäure einwirken. In gleicher Weise kann man an Stelle der Fette die betreffenden reinen Fettsäuren setzen und daraus das Türkischrothöl entstehen lassen. Man hat genau darauf zu achten, dass die Massen sich nicht über 50° erwärmen und keine Entwicklung von schwefliger Säure, Bräunung und Zersetzung stattfindet, wobei tiefere Oxydationen erfolgen, die hier nicht erwünscht sind. Nach einigem Stehen wird die Reaction durch rasches Hinzufügen etwa des doppelten Volums möglichst kalten Wassers unterbrochen. Durch wässerige Salzlösungen wird endlich die überschüssige H_2SO_4 zum Theil in Na_2SO_4 umgewandelt, jedenfalls aber verdünnt und unschädlich gemacht.

Die bei diesem Process sich bildenden Körper sind je nach der Menge, Concentration, Einwirkungsdauer der angewandten Schwefel-

---

Poggendorff und Wöhler, Handwörterbuch der reinen und angewandten Chemie, Bd. **5**, p. 672.

[1]) Dingler's Polytechnisches Journal, Bd. **229**, p. 344; Bd. **251**, p. 499 und 547; endlich Bd. **254**, p. 302. Ferner Zeitschrift für Naturwissenschaften, begründet von Giebel, Bd. **58**, 1885 (der 4. Folge **4.** Band), p. 249.

[2]) Wie diese Beize bei dem Processe des Färbens wirkt, darüber scheint unter den betreffenden Specialisten eine genügende Klarheit noch nicht allgemein zu herrschen. Wer sich dafür interessirt, der sei auf P. Lukianoff's „Versuchsbeiträge zur Theorie der Türkischrothfärberei" (Dingler's Polytechn. Journ. 1886, Bd. **262**, p. 36) verwiesen.

säure, sowie nach der Endtemperatur der Massen sehr verschieden, sowohl was ihre chemische Zusammensetzung, als was ihre Eigenschaften angeht. Doch haben alle diese Producte das Gemeinsame, dass sie sich, wie sie auch entstanden sein mögen, nach Hinzufügen von Wasser in einen wasserlöslichen und in einen wasserunlöslichen Antheil trennen. Man verfährt zweckmässiger Weise so, dass man die Massen zuerst in ihrem gleichen Volum Aether löst, dann etwa die 10fache Menge Wassers hinzufügt und stark schüttelt, worauf dann die beiden Schichten entstehen, welche sich nun leicht trennen lassen.

Ueber die bei diesen Reactionen verlaufenden chemischen Processe haben Müller-Jacobs, Liechti und Suida, Ssabanejew und neuerdings Benedikt und Ulzer Untersuchungen veröffentlicht.

III. Eigenschaften des Türkischrothöls.

Der in Wasser unlösliche Theil der bei dem eben besprochenen Processe entstehenden Reactionsmassen besteht bei Benutzung von Oleïn der Hauptmasse nach aus Oxystearinsäure und deren Anhydrid, d. h. aus Oelsäure, und unter Umständen auch aus unverändertem Trioleïn. Die Umwandlung der Oelsäure in Oxystearinsäure erfolgt nach Benedikt und Ulzer[1]) durch Wasseraufnahme nach der Formel:

$$C_{18}H_{34}O_2 + H_2O = C_{18}H_{35}.OH.O_2.$$

Die in Wasser lösliche Verbindung ist unser Türkischrothöl. Es reagirt nach Müller-Jacobs stark sauer, ist leicht löslich in säurehaltigem Wasser, mischt sich überhaupt mit Wasser und Alkohol in jedem Verhältnisse. Der Körper hat in concentrirtem Zustande ein spec. Gewicht von 1,025 (bei 17,5°). Seine Lösungen schäumen beim Schütteln und schmecken bitter, zusammenziehend und kratzend. Mit geringen Mengen von Mineralsäuren zusammengebracht, entstehen leicht verschwindende Trübungen, nach Zusatz grösserer Mengen scheidet sich der Körper aus denselben unverändert aus. Durch anhaltendes Kochen mit Wasser, Säuren und Alkalien zersetzt er sich, ebenso bei längerem Stehen, sowohl in wässeriger Lösung als auch in concentrirtem Zustande, unter gleichzeitigem Austritt von H_2SO_4.

Die Alkalisalze des Türkischrothöls heissen Solvine. Sie sind vollkommen beständige Verbindungen und bilden mehr oder weniger dicke, syrupähnliche, hellgelbe bis braune Flüssigkeiten, welche das Aussehen eines etwas dunklen Ricinusöls haben. Sie sind in Wasser und Alkohol klar löslich und lassen sich unzersetzt auf 100°—110° erhitzen. Bei Erhitzung über 110° tritt Zersetzung und zugleich Unlöslichkeit ein. Bei 0° gerinnen die Alkalisalze zu einer hellgelben Masse, welche die Consistenz von Vaseline besitzt. Eine Ausnahme hinsichtlich der Zersetzung macht das Ammoniumsalz, welches sich schon bei weit niedrigerer Temperatur als 100° unter Abgabe von freiem NH_3 zersetzt.

Aus den Salzen der Alkalien stellt man die Salze der Metalle und Erden dar, indem sie mit den Acetaten derselben ver-

[1]) Wiener Monatshefte für Chemie 1887, p. 208.

setzt werden. Sie bilden meist dickliche Oele und lackartige Niederschläge.

Ein weiteres sehr wichtiges Characteristicum des Türkischrothöls und seiner in Wasser löslichen Salze ist nach Müller-Jacobs ein bedeutendes Lösungs- und Emulsionsvermögen für eine grosse Anzahl anorganischer und organischer Körper, welche für sich allein nur schwer, ja selbst ganz unlöslich sind. So werden Selen und Schwefel gelöst, vom Schwefel in der Wärme 7,5 %; beim Erkalten scheidet sich ein Theil des Schwefels in Form von rhombischen Nadeln und Blättchen aus, während ca. 2—3 % in Lösung bleiben. Auch Phosphor zeigt ein ähnliches Verhalten, nur ist die Lösung nicht vollkommen klar. Ebenso werden Jod und Brom gelöst. Ferner werden Alkohol, Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol, Terpentin, Petroleum, Nitrobenzol, Nitroglycerin gelöst. Diese Substanzen lassen sich ferner, in den Alkalisalzen der wasserlöslichen Verbindung gelöst, mit beliebigen Mengen Wassers klar mischen, ohne dass Suspension oder Abscheidung an der Oberfläche erfolgt, besonders wenn das Alkali in geringem Ueberschusse vorhanden ist. Zusatz von NH_3 erhöht die Löslichkeit.

Ebenso lösen sich sämmtliche ätherische Oele und Fette, vom Terpentinöl 50 %, äther. Senföl 5 %, Citronenöl 2 % etc.[1]).

Von organischen Säuren, sowohl festen als flüssigen, sind z. B. Benzoësäure, Salicylsäure, Carbolsäure, Sulfocarbolsäure, Chrysophansäure etc. selbst in grösseren Mengen mit den Alkalisalzen des Türkischrothöls klar mischbar, ohne dass die Säuren abgeschieden würden.

Ferner wird von organischen festen Substanzen noch der Campher (25 %) gelöst; dieser bildet dabei eine gelbliche Flüssigkeit, welche die Consistenz von Glycerin hat. Weiter werden gelöst Jodoform (ca. 3,5 %), Rohrzucker (30 %), Thymol (2 %), β-Naphtol (1 %), Kohlenstofftrichlorid, Naphtalin, Anthracen, Cantharidin, Salicin, Anilin, Toluidin, Xylidin, viele Glycoside[2]), Gerbstoffe, fast sämmtliche Farbstoffe, selbst Indigo, wenn auch nur in sehr geringem Maasse, viele Alkaloide, so Morphin, Chinin, letzteres beim Erwärmen in namhafter Menge, und auch nach dem Erkalten bleiben noch 3—4 % davon in Lösung.

Ferner vermögen die Solvine sich mit 30—40 % unverändertem fetten Oele zu mischen und damit bei nicht zu hohem Wasserzusatz klar zu bleiben. Doch geschieht der Nachweis des unveränderten Oeles leicht durch Auflösen der zu untersuchenden Substanz in ihrem 10—12fachen Volumen an Alkohol. Es tritt dabei eine

---

[1]) Die genaueren Angaben über das Lösungsvermögen für einzelne Stoffe citire ich nach A. Ganswindt, Pharmaceutische Centralhalle 1886, p. 410.

[2]) Als vor etwa 4 Jahren Müller-Jacobs eine grössere Quantität Solvin an Prof. Kobert übersandte, wurde in dem Begleitschreiben hervorgehoben, es sei sehr wahrscheinlich, dass das Solvin zur Darstellung der bekanntlich sehr schwer löslichen und schwer darstellbaren Digitalisbestandtheile, des Digitalins und Digitoxins, sich sehr nützlich erweisen werde. Leider zeigten darauf bezügliche Versuche Kobert's, dass zur Isolirung von derartigen Pflanzenstoffen das Solvin sich sehr wenig eignet.

Trübung ein. Nach einigen Tagen erfolgt Abscheidung des Triglycerids, natürlich Ricinusöl ausgenommen. Doch ist dabei zu beachten, dass geringe Mengen Alkohol keines der Oele zur Abscheidung bringen.

Mit dem Alter ändert sich das Rohproduct des Türkischrothöls, indem der Gehalt an unverändertem Triglycerid ohne sichtbare äussere Veranlassung abnimmt (durch Ranzigwerden?). Die nämliche Veränderung erfolgt nach Müller-Jacobs häufig unter Mitwirkung eines Pilzes, welcher grosse Aehnlichkeit mit dem Saccharomyces cerevisiae zeigt. Dabei kommt es namentlich im Sommer zu heftigen Gährungserscheinungen mit reichlicher Kohlensäure-Entwicklung, so dass oft Sprengung der Versandgefässe erfolgt. Da die Gährung in chemisch reinen Oelen ausbleibt, so mögen die stickstoffhaltigen schleimigen Bestandtheile schlecht gereinigter Oele die Gährung begünstigen. Zusatz von Salicylsäure oder Carbolsäure verzögert die Gährung, Quecksilberchlorid hebt sie völlig auf. Hat die Gährung aufgehört, so hat sich sämmtliches unverändertes Trioleïn zersetzt. Der Gehalt an unverändertem Oel ist insofern von Bedeutung, als Metallsalze der anorganischen und organischen Säuren, z. B. der Oelsäure, um so leichter gelöst werden, je reiner die Präparate sind. Im entgegengesetzten Falle entstehen pflasterähnliche Massen, weil sich unlösliche Seifen bilden[1]).

Ein weiteres, sehr interessantes Verhalten ist, dass die Solvine sehr leicht durch thierische und pflanzliche Membranen diffundiren und dabei nicht nur keinerlei Zersetzung erleiden, sondern noch die Diffusionsfähigkeit der in ihnen gelösten Stoffe vergrössern. So diffundiren Eiweiss und Farbstoffe, wie Indigo, in den erwähnten Substanzen gelöst, durch Membranen gegen Wasser in grösserer Menge, als dieses ohne dieselben der Fall ist. Lässt man Solvin gegen Ricinusöl diffundiren, so wird vom Oel so viel Solvin aufgenommen, dass eine Ricinusemulsion entsteht. „Werden Membranen mit der wasserlöslichen Verbindung des Türkischrothöls getränkt, so tritt eine Verlangsamung oder selbst Aufhören der Diffusionsströmung ein, wenn in den diffundirenden Lösungen ein Körper vorhanden ist, welcher mit der erwähnten Verbindung einen unlöslichen Niederschlag zu erzeugen im Stande ist," wie z. B. Calcium- oder Aluminiumnitrat. Im entgegengesetzten Falle wird die Diffusion nicht wesentlich gestört. Die Hauptmenge der Salze der wasserlöslichen Verbindung findet sich bald auf der Seite der Membran, auf welcher die Salzlösung weniger concentrirt ist, und zwar so lange, bis Gleichgewicht eingetreten ist.

Diese angeführten vielseitigen Eigenschaften jedes Alkalisalzes der wasserlöslichen Verbindungen mögen wohl Müller-Jacobs veranlasst haben, sich diesen Körper, resp. diese Reihe von Körpern unter dem Namen Solvin oder Polysolve patentiren zu lassen. (Deutsches Reichs-Patent vom 9. April 1886.) Der Vertrieb für

---

[1]) Nach Convert (Pharmac. Rundschau 1885, p. 154) entstehen durch wechselseitige Einwirkungen von Solvinen und wässerigen Lösungen von Metallsalzen unlösliche Verbindungen, welche sich zur Herstellung schöner Pflaster auf kaltem Wege eignen würden.

Deutschland ist der Firma W. Kirchmann in Hamburg-Ottensen übergeben worden. Schon früher hat Müller-Jacobs denselben Körper speciell aus dem Ricinusöl sich unter dem Namen Türkischrothöl als Mordant für die Türkischrothfärberei patentiren lassen. (Deutsches Reichs-Patent vom 30. September 1877.)

Erwähnung verdient noch folgende Eigenschaft des Solvins[1]): Wenn in eine Mischung von Solvin mit dem gleichen oder doppelten Volum Wasser, Alkohol, Aether oder Schwefelkohlenstoff ein Tropfen einer concentrirten Metallsalzlösung gebracht wird, so bildet sich sofort um den Tropfen eine Hülle, welche durch einen Niederschlag erzeugt wird. Es entsteht dabei eine sogen. künstliche Zelle nach Traube. Die Hüllen der Zellen lassen sich mit verschiedenen Farbstoffen prachtvoll färben. So gibt eine concentrirte Lösung von neutralem Aluminiumsulfat, die mit Alizarin versetzt worden ist, eine prachtvoll türkischrothe Zellwandung. Wird dasselbe mit Eisenchlorid gemacht und enthält das Solvin nur Spuren von Tannin, so wird die Zellwandung intensiv schwarz. Dabei erfolgt eine Endosmose durch die Zellwandung, indem Aether, Alkohol, resp. Schwefelkohlenstoff gegen Wasser ausgetauscht werden und ins Innere der Zelle treten. Einige Farbstoffe durchdringen auch leicht die Aluminiummembran und färben den Zellinhalt.

Soviel über die mannigfaltigen Eigenschaften der Solvine.

IV. Chemische Constitution der Solvine.

Während man, wie schon oben ausgeführt, über die Natur des wasserunlöslichen Antheils des Türkischrothöl-Rohproductes völlig im Klaren ist, gehen die Ansichten über die Natur der wasserlöslichen Verbindung auseinander.

Liechti und Suida[2]) führten Anfangs die Umwandlung der Oele auf die Bildung eines wasserlöslichen Monooxyoleïnsäure-Glycerin-Schwefelsäure-Ester zurück, welcher gleichzeitig gebildeter freier Oxyoleïnsäure als Lösungsmittel dienen würde. Die Schwefelsäure hätte hier, neben der verseifenden, wesentlich eine oxydirende Einwirkung. Nun stellte aber Müller-Jacobs fest, dass Liechti und Suida die Entstehung der Oxystearinsäure $C_{18}H_{36}O_3$ entgangen war — was sie auch später in den Mittheilungen des technologischen Gewerbemuseums zu Wien (Bd. **1**, p. 64) zugeben. Danach halten sie die wasserlösliche Verbindung für ein Gemenge von Oxystearinsäure und Oxyoleïnsäure-Glycerin-Schwefelsäure-Ester.

Da aber Oelsäure dasselbe Product gibt, wie die Triglyceride, so war auch diese Ansicht nicht haltbar. Die Unrichtigkeit derselben wurde in jüngster Zeit auch von R. Benedikt und F. Ulzer[3]) dargethan, welche zeigten, dass die von Liechti und Suida zur Veranschaulichung des Processes der Einwirkung von Schwefelsäure auf

---

[1]) Müller-Jacobs, Pharmac. Rundschau 1885, p. 203.
[2]) Wagner's Jahresbericht 1883, p. 1089 und 1884, p. 1122.
[3]) Wiener Monatshefte für Chemie 1887, Bd. **8**, p. 208.

Triglyceride aufgestellten Formeln neutralen Stoffen zukommen, während die wasserlösliche Verbindung in Wirklichkeit den Charakter einer starken Säure hat. Ferner müssten derartige Ester durch Kalilauge leicht zu verseifen sein, was aber hier nicht der Fall ist.

Müller-Jacobs (l. c.) erklärte im Gegensatze zu Liechti und Suida die betreffende Verbindung für eine Sulfosäure (eigentlich richtiger Sulfoleïnsäure). Im Wesentlichen schliesst sich auch Ssabanejew [1]) dieser Ansicht an, und zwar erklärt er die im Reactionsproducte enthaltene Säure für Sulfooxystearinsäure.

Doch genügte auch, wie wir sehen werden, die Annahme, dass der lösliche Theil des Türkischrothöls eine Sulfofettsäure sei, nicht. Benedikt und Ulzer (l. c.) unterzogen die Frage nach der Natur der wasserlöslichen Verbindung einer erneuten Prüfung, wobei sie auf folgende Weise verfuhren. Sie stellten sich synthetisch eine Sulfosäure einer höheren Fettsäure dar, und verglichen deren Eigenschaften, mit denen des löslichen Antheils des Türkischrothöls. Zu diesem Behufe wurde durch Einwirkung von Schwefel auf chemisch-reine Oelsäure zuerst ein schwefelhaltiges Oelsäurederivat (Schwefelölsäure) dargestellt, und dasselbe wurde darauf einer Oxydation durch Permanganatlösung unterworfen. Der Vergleich der so entstandenen Sulfofettsäure mit der löslichen Türkischrothölsäure ergab nun Folgendes:

1. Beide sind mit Wasser in allen Verhältnissen mischbar, ihre wässerigen Lösungen schäumen beim Schütteln. Sie lassen sich daraus mit Kochsalz, verdünnter Schwefelsäure und Salzsäure aussalzen und sammeln sich als schwere Oele auf dem Boden der Gefässe an.

2. Mit den Salzen von Pb, Cu, Ca, Ba geben sie beide amorphe, meist schmierige Niederschläge.

3. Auch gegen concentrirte Alkalien verhalten beide sich ganz ähnlich, indem keine von beiden davon angegriffen wird.

4. In einem Punkte geht aber das Verhalten der beiden Säuren auseinander. Während die Sulfofettsäure weder durch verdünnte kochende Salzsäure, noch selbst beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 150° zerlegt wird, wird die Türkischrothölsäure leicht in H_2SO_4 und Oxystearinsäure gespalten, wenn sie mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure gekocht wird. In Folge dessen kann die Letztere keine echte Sulfosäure sein.

Aus dem oben erwähnten Verhalten gegen kochende Alkalien und verdünnte Säuren schliessen Benedikt und Ulzer, dass sie zur Classe der Aetherschwefelsäuren gehören muss. Eine Stütze hat diese Ansicht in dem Verhalten der Aethylschwefelsäure, welche sich beim Kochen, aber auch schon bei längerem Stehen, in Alkohol und Schwefelsäure spaltet, was man durch Zusatz von verdünnten Mineralsäuren noch beschleunigen kann. Kochen mit concentrirter Kalilauge lässt sie unverändert.

Somit haben wir in den Solvinpräparaten mit Alkalien neutralisirte saure Schwefelsäureäther oder, was dasselbe ist, Aetherschwefelsäuren der verschiedenen Fett- resp. Oelsäuren.

---

[1]) Ber. der deutschen chem. Ges. Jahrgang **19**, 1886. p. 239.

V. Benennungen der Solvine.

Hier scheint es mir am Platze, auf einen Uebelstand hinzuweisen, der darin besteht, dass für die Solvinpräparate so verschiedene Bezeichnungen gebräuchlich geworden sind. Fremy nennt das Product der Einwirkung von Schwefelsäure auf Oele Oleïnschwefelsäure; Müller-Jacobs nennt es Türkischrothöl und den wasserlöslichen Antheil, resp. das Alkalisalz desselben Solvin oder Polysolve. Im Anschluss daran nennt der Patentinhaber Kirchmann die Salze Sulfoleate oder Sulfoleïnate. Benedikt und Ulzer nennen dieselben gemäss ihren Entdeckungen Alkalisalze einer Aetherschwefelsäure. Ganswindt führt noch einen neuen Namen ein, indem er die Präparate Sulfoseifen nennt. Dass diese vielen Bezeichnungen nicht wesentlich dazu beitragen, das Studium der einschlägigen Literatur zu erleichtern, ist wohl selbstverständlich. Für die Pharmacie scheint mir der Name Solvin gut zu passen.

VI. Eigenschaften der von mir untersuchten Solvine.

Bei meinen Versuchen hatte ich es mir zur Aufgabe gemacht, zunächst die von Prof. Kobert[1]) mit dem Originalpräparat des Ricinusöl-Solvins von Müller-Jacobs angestellten orientirenden Versuche zu wiederholen, theils um sie zu bestätigen, theils um mich selbst mit den Eigenschaften dieses Körpers bekannt zu machen. Nächstdem wollte ich die bisherigen Untersuchungen fortsetzen und insbesondere die mit dem noch relativ unreinen Solvin-Präparate Müller-Jacobs gewonnenen Resultate mit einigen eigens zu diesem Zwecke dargestellten chemisch reinen Solvin-Präparaten vergleichen. Diese zu meinen Untersuchungen dienenden Präparate wurden aus der Fabrik chemischer Specialitäten von W. Kirchmann in Hamburg-Ottensen bezogen und waren eigens für meine Versuche dargestellt worden.

Zur Untersuchung gelangten erstens das von Müller-Jacobs dargestellte Ricinusöl-Solvin, von dessen Eigenschaften oben die Rede ist; zweitens ein chemisch reines Ricinusöl-Solvin von Kirchmann, welches in seinem äusseren Verhalten einige Unterschiede vom ersten zeigte, indem es dickflüssiger und bedeutend dunkler gefärbt war als das Solvin von Müller-Jacobs. Ein weiterer wesentlicher Unterschied bestand ferner darin, dass es sich in jedem Verhältnisse mit Wasser mischte und stets wasserklare Lösungen gab. Concentrirte Lösungen in dünnen Schichten der Luft ausgesetzt, erstarrten zu einer harzähnlichen Masse.

Als drittes Untersuchungsobject diente ein aus reinem Oleum Rapae dargestelltes Rüböl-Solvin. Dasselbe hatte eine stark dickflüssige, fast harzige Consistenz, war von hellgelber Farbe, war

[1]) Kobert, Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therapeutische Monatshefte, Jahrgang **1**, 1887, December.

auch in Wasser in allen Verhältnissen löslich, zeigte aber immer trübe Lösungen.

Ein viertes Präparat endlich war ein aus chemisch reiner Oelsäure durch Einwirkung chemisch reiner concentrirter Schwefelsäure dargestelltes Solvin. Dasselbe stellte eine leicht flüssige, bernsteinfarbene Lösung dar, die in der Kälte feinste körnige Partikelchen ausscheiden liess, welche in der Lösung suspendirt gehalten wurden. Bei gelindem Erwärmen schon schwanden diese Partikelchen und traten dann erst wieder bei bedeutender Abkühlung auf. Die durch Erwärmen geklärte Flüssigkeit mischte sich mit Wasser in jedem Verhältnisse und gab vollständig klare Lösungen. Wenn ich dieses auch im Nachfolgenden gelegentlich Oelsäure-Solvin nennen werde, so ist mir doch keineswegs unbekannt, dass dasselbe das Alkalisalz der Oxystearinschwefelsäure darstellt. Ich komme auf diesen Punkt noch weiter unten zu sprechen.

In ihren sonstigen chemischen Eigenschaften stimmten die von mir untersuchten Solvinpräparate in jeglicher Beziehung mit dem von Müller-Jacobs dargestellten Präparate überein, und verweise ich daher in Betreff des sonstigen chemischen Verhaltens auf die oben (S. 3) ausführlich dargelegten Eigenschaften.

Als wichtiges Factum muss ich jedoch anführen, dass gleiche gewogene Mengen der verschiedenen Solvinpräparate, bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, völlig von einander abweichende Zahlen gaben, was durch einen verschiedenen Wassergehalt der Präparate bedingt ist.

Nachstehende Tabelle enthält die Resultate, welche beim Trocknen bei 105° C. gewonnen wurden.

Tabelle I.

Bezeichnung des Solvinpräparates	Angewandte Menge der Substanz	Gefundene Trockensubstanz		Wassergehalt in Proc.
		absolut	in Proc.	
Ricinusölsolvin von Müller-Jacobs .	1,4157	1,0659	75,29	**24,71**
Ricinusölsolvin von Kirchmann . .	1,7444	0,9279	53,19	**46,81**
Rübölsolvin von Kirchmann . . .	1,6798	0,9455	56,29	**43,71**
Oelsäuresolvin von Kirchmann . .	1,7863	0,6630	37,12	**62,88**

Bei den unten folgenden Versuchen ist, wenn nichts anderes angegeben ist, immer wasserfreies Solvin gerechnet worden.

Da nach den angeführten Untersuchungen von Benedikt und Ulzer die Solvinpräparate, chemisch ausgedrückt, als ätherschwefelsaure Salze der Fettsäuren aufzufassen sind, so haben wir in dem von uns untersuchten Ricinusöl-Solvin von Kirchmann ricinolätherschwefelsaures Natron als wirksame Substanz zu nehmen, da Prof. Kobert ausdrücklich Natron zur Neutralisation desselben hatte anwenden lassen. Bei dem von Müller-Jacobs dargestellten Ricinusöl-Solvin ist hauptsächlich Ammoniak zur Neutralisation verwandt worden. Es liess sich wenigstens in dem Präparate neben

Natron leicht Ammoniak nachweisen, und bei einer Aschenbestimmung ergab sich demgemäss viel weniger $NaHSO_4$, als der Theorie nach hätte entstehen müssen (verlangt 30,00 %, gefunden 11,34 %). Warum ich in dem Kirchmann'schen Präparate, welches von Ammoniak ziemlich frei war, ebenfalls immer zu wenig Asche gefunden habe, ist mir nicht klar geworden.

Bei der Frage nach der wirksamen Substanz in dem aus Oleum Rapae dargestellten Solvin liegen die Verhältnisse nicht so einfach. Da nach einer neueren Arbeit von C. L. Reimer und W. Will[1]) sich das Oleum Rapae erstens aus Trierucin, zweitens aus dem Glycerid der Rapinsäure und drittens aus dem einer bei 75° schmelzenden Säure zusammensetzt, die vielleicht Behensäure ist, so haben wir im Oleum-Rapae-Solvin ein Gemenge von ätherschwefelsaurem Natron der Erucasäure, der Rapinsäure und einer dritten noch nicht genauer bestimmten Säure vor uns.

Im Oelsäure-Solvin sollte man demnach als wirksames Prinzip das ätherschwefelsaure Natronsalz der Oelsäure vermuthen; es enthält aber in der That, wie weiter unten nochmals besprochen werden wird, statt dessen oxystearinätherschwefelsaures Natron.

VII. Reactionen der Solvine.

Dieselben sind mit dem Ricinusöl-Solvin Kirchmann und dem Oelsäure-Solvin angestellt worden, da dieselben sich in jedem Verhältnisse mit Wasser klar mischten.

Die nachstehend angeführten Substanzen wurden, wo nichts anderes angeführt ist, in wässeriger Lösung zu den Reactionen verwandt. Ueber die Auswahl derselben wundere man sich nicht; sie geschah aus hier nicht näher zu erörternden medicinischen Rücksichten.

Concentrirte Schwefelsäure gibt eine leichte weisse Trübung, zugleich kommt es zur Abscheidung von Fetttröpfchen an der Oberfläche; verdünnte Schwefelsäure gibt einen weissen Niederschlag.

Salzsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Citronensäure, Milchsäure geben weisse Niederschläge.

Concentrirte Gerbsäure und Gallussäure geben weisse Niederschläge, die sich in KOH lösen.

Bromwasser gibt eine weisse Fällung, in KOH sich lösend.

Kalilauge ist mit beiden Präparaten klar mischbar.

Natronlauge gibt mit dem Ricinus-Solvin einen weissen Niederschlag, während es sich mit dem Oelsäure-Solvin klar mischt.

Barythydrat gibt einen weissen Niederschlag.

Ammoniak, kohlensaures Natron und kohlensaures Ammon sind mit beiden Substanzen klar mischbar.

Schwefelammonium gibt eine leichte Trübung, die im Ueberschusse schwindet.

---

[1]) Reimer und Will, Ber. der deutschen chem. Ges. Jahrgang **20**, 1887, p. 2385.

Chlornatrium, Chlorkalium, Chlorcalcium, Chlorbaryum geben weisse Niederschläge.

Jodkalium und Bromkalium sind mit beiden Substanzen klar mischbar.

Schwefelsaures Ammonium gibt eine weisse Trübung.

Schwefelsaures Magnesium und schwefelsaures Calcium geben weisse Niederschläge.

Schwefelsaures Natron gibt eine spurweise Trübung.

Schwefelsaures Kupfer gibt einen blaugrünen Niederschlag.

Essigsaures Ammonium gibt eine weisse Fällung.

Essigsaures Kupfer gibt eine blaue Fällung.

Bleiessig und neutrales essigsaures Blei geben weisse Niederschläge.

Essigsaures Thallium (neutral) gibt einen voluminösen Niederschlag.

Essigsaures Kali gibt eine leichte weisse Trübung.

Salpetersaures Silber gibt einen weissen Niederschlag.

Alaun gibt einen weissen Niederschlag.

Zinnchlorür und Zinnchlorid geben weisse Niederschläge.

Eisenchlorid gibt einen gelben Niederschlag.

Quecksilberchlorid gibt einen weissen Niederschlag.

Quecksilberjodidjodkalium und Jodjodkalium sind mit den Solvinen klar mischbar.

Ferrocyankalium gibt einen weissen Niederschlag.

Millon's Reagens gibt eine weisse Fällung, die sich auch in der Hitze nicht verändert.

Kaliumchromat (concentrirt) gibt eine Trübung, die auch in der Hitze sich nicht löst.

Kali hypermanganicum wird reducirt unter Bildung eines schwarzbraunen Niederschlags.

Zuckerkalklösung gibt einen weissen Niederschlag.

Chloralhydrat löst sich klar in Solvinen.

Nitrobenzol wird weder gelöst noch emulgirt, entgegen den Angaben von Müller-Jacobs.

Phenol-Salol, β-Naphtol-Salol, β-Naphtol, α- und β-Oxynaphtoësäure sowie Nitronaphtalin lösen sich in beiden Solvinen.

Dintronaphtolnatrium und -calcium lösen sich in der Wärme in Solvin, fallen aber in der Kälte wieder aus.

Cholesterin[1]) wird bei Abwesenheit von viel Wasser klar gelöst.

Harnsäure wird nicht gelöst, Harnstoff mit Leichtigkeit.

Alle Solvine geben die Pettenkofer'sche Reaction[2]) sowie die Furfurolreaction. Alle fällen ferner in saurer Lösung bis zu einem gewissen Grade Eiweiss, was aber nicht auffällig ist, da sie schon an sich in saurer Lösung Niederschläge geben.

Was das Verhalten der Solvinpräparate zu Fett, Oel, Wachs, Vaselin und Lanolin angeht, so mischen sich Vaselin und Wachs in der Wärme gut mit Solvinen und geben nach dem Erkalten

---

[1]) Vgl. darüber diese Institutsarbeiten Bd. **2**, p. 134.
[2]) Ibid. p. 139.

salbenähnliche Massen. Fette, Oele und Lanolin mischen sich theilweise in der Wärme mit Solvinen, aber scheiden sich beim Erkalten nach einigem Stehen an der Oberfläche ab.

Das Gesammtresultat der obigen Versuche ist, dass die Solvinpräparate keineswegs fast alles lösen, ja nicht einmal gut emulgiren. Müller-Jacobs hat somit das Verhalten der Solvinpräparate unrichtig, und zwar zu günstig dargestellt.

Wenn sich auch bei obigen Reactionen kaum ein Unterschied im Verhalten des Ricinusöl-Solvins und des Oelsäure-Solvins herausgestellt hat, so ist doch ein sehr wesentlicher vorhanden. Die Entstehung der Ricinolschwefelsäure ist nämlich, wie Benedikt und Ulzer[1]) mit Recht betonen, der Bildung aus Alkohol und Schwefelsäure analog, d. h. es spaltet sich dabei Wasser ab, während sich Oelsäure nach Art des Aethylens direct mit Schwefelsäure zu Oxystearinsäure vereinigt, ohne dass dabei Wasser abgespalten würde. Nachstehende zwei Formeln machen dies verständlich.

I. $C_{18}H_{34}O_3 + H_2SO_4 = C_{18}H_{33}O_2 \cdot OSO_3H + H_2O.$
Ricinolsäure + Schwefelsäure = Ricinolätherschwefelsäure + Wasser.

II. $C_{18}H_{34}O_2 + H_2SO_4 = C_{18}H_{35}O_2 \cdot OSO_3H$
Oelsäure + Schwefelsäure = Oxystearinätherschwefelsäure.

Das Ricinustürkischrothöl und sein Solvin unterscheiden sich somit vom Olivenöl- und Oelsäuretürkischrothöl und dessen Solvin dadurch, dass ersteres den Schwefelsäure-Ester einer ungesättigten Säure, letzteres aber den einer gesättigten enthält.

Zersetzt man die beiden Türkischrothöle, so tritt ein analoger Unterschied zu Tage.

I. $C_{18}H_{33}O_2 \cdot OSO_3H + H_2O = C_{18}H_{34}O_3 + H_2SO_4.$
Ricinolätherschwefelsäure + Wasser = Ricinolsäure + Schwefelsäure.

II. $C_{18}H_{35}O_2 \cdot OSO_3H + H_2O = C_{18}H_{36}O_3 + H_2O_4.$
Oxystearinschwefelsäure + Wasser = Oxystearinsäure + Schwefelsäure.

Man sieht nämlich, dass man im ersten Falle wieder die Säure erhält, von welcher man ausgegangen war, d. h. Ricinolsäure, während im zweiten Falle anfänglich Oelsäure vorhanden ist, am Ende aber Oxystearinsäure. Es besteht somit ein principieller Unterschied in der Bildung der beiden Solvine.

Dass das Ricinus-Solvin eine ungesättigte, das Oelsäure-Solvin aber eine gesättigte Säure enthält, konnten Benedikt und Ulzer auch durch Bestimmung der Jodzahl beider Säuren erhärten. Die Säure aus dem Oelsäuretürkischrothöl addirte nämlich kein Jod, wohl aber die andere. Daraus erklärt es sich, dass das Ricinustürkischrothöl noch eine grosse Oxydationsfähigkeit besitzt, welche

[1]) Zur Kenntniss der Türkischrothöle. Zeitschr. für die chem. Industrie 1887, Heft 11, Separatabdruck p. 4.

dem Oelsäuretürkischrothöl abgeht. Das erstere muss somit eine weit bessere Beize für die Türkischrothfärberei abgeben als letzteres. Beide dürften sich dementsprechend auch bei anderen darauf zielenden chemischen Reactionen verschieden verhalten. Wir werden sehen, dass beide auch in physiologischer Beziehung sich z. B. gegen das Froschherz quantitativ verschieden verhalten, und werden diese Verschiedenheit durch diese chemische Differenz erklären müssen.

Zum Schluss dieses Abschnittes sei nochmals darauf hingewiesen, dass es natürlich ein Kali-, Natron und Ammoniak-Solvin jeder Türkischrothölsäure gibt und dass diese sich bei chemischen Reactionen nur wenig unterscheiden. Zu den physiologischen Versuchen wurden aber selbstverständlich soweit als möglich nur Natron-Solvine verwendet.

Bei dem aus reiner Oelsäure dargestellten Solvin lohnte es, eine genauere chemische Bestimmung des Aschengehaltes zu machen. Die Theorie verlangt 29,85 % $NaHSO_4$.

0,6630 Trockensubstanz (bei 105° C.) ergab Asche 0,1879 = 28,04 %.
0,6614 „ („ 110° C.) „ „ 0,1985 = 30,01 %.

Diese Zahlen entsprechen einigermassen der Voraussetzung, dass wir es hier mit einem reinen Präparate zu thun hatten. Ueber 110° C. beim Trocknen hinauszugehen ist misslich, weil leicht eine theilweise Zersetzung eintritt.

B. Pharmakologischer Theil.

I. Historisches.

Die interessanten, oben ausführlich besprochenen chemischen Eigenschaften der Solvinpräparate waren recht dazu angethan, zu einer pharmakologischen Untersuchung des Stoffes aufzufordern. Prof. Kobert[1]) ist der erste gewesen, welcher die Beantwortung der sich hier aufdrängenden Fragen zu geben versucht hat.

Da die erwähnte Arbeit von Prof. Kobert aber auch die einzige bisher erschienene pharmakologische Untersuchung über das Solvin enthält, sei es mir gestattet, ausführlicher über die Resultate derselben zu berichten.

Zu den Untersuchungen diente ein von Müller-Jacobs zum Zwecke physiologischer Untersuchungen dargestelltes, also doch vermuthlich besonders reines, Ricinusöl-Solvin, welches eine klare gelbliche Flüssigkeit von öliger Consistenz darstellte. Die Eigenschaften desselben stimmten mit dem oben beschriebenen Verhalten des wasserlöslichen Antheils des Türkischrothöls genau überein. Nur fand Kobert, dass bei etwas stärkerer Verdünnung des Solvins mit Wasser, als im Verhältnisse 1 : 2, die Lösung opalescent, ja bei sehr starker ganz aufgehoben wurde, was wohl durch einen Fettgehalt

---

[1]) Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therapeut. Monatshefte Jahrgang **1,** 1887, Decemberheft.

bedingt wurde. Nach Müller-Jacobs sollte es in Wasser in allen Verhältnissen löslich sein.

Von dem Gedanken ausgehend, dass das Solvin bei energischem Einreiben auf die Haut in grösserer Menge in den Organismus übergehe und so eventuell specifische Wirkungen entfalten könne — was ja nach den oben erwähnten Diffusionsversuchen recht wahrscheinlich war — wurde der Einfluss des Solvins auf defibrinirtes Blut untersucht. Hierbei wurde constatirt, dass das Solvin noch bei einer Verdünnung von 1 : 2000 sofort, bei einer von 1 : 5000 im Verlaufe einiger Stunden rothe Blutkörperchen in toto auflöst, wobei das Blut lackfarben wird. Controllportionen zeigten nichts von dieser Auflösung. Diese Eigenschaft kommt nach Kobert der Ricinolätherschwefelsäure oder richtiger ihrem Natronsalz zu, welche das wirksame Princip des Ricinusöl-Solvins vorstellt. Die eben angeführten Zahlen für den Grad der Blutkörperchenauflösung sind noch viel zu gering angesetzt, da nach der Aussage von Müller-Jacobs die Ricinolätherschwefelsäure nur zu etwa 33 % im Ricinusöl-Solvin enthalten ist. Daher müsste theoretisch eine partielle Auflösung der Blutkörperchen noch bei einer Verdünnung von 1 : 15000 erfolgen.

Was die Einwirkung des Solvins auf Frösche anbetrifft, so wurde gefunden, dass subcutane Injectionen von 0,05—0,06 g auf Frösche von 30—40 g Gewicht sehr giftig wirkten. Die Vergiftungserscheinungen bestanden im Schwinden der Willkür- und Reflexbewegungen und entweder gleichzeitiger oder bald darauf erfolgender Lähmung des Herzens. Da solche Erscheinungen weder dem ricinolsauren Natron, noch dem Ricinusöl, die gleichzeitig im Ricinusöl-Solvin als Verunreinigungen hätten vorhanden sein können, in kleinen Dosen zukommen, so muss die Giftigkeit auf Rechnung der Ricinolätherschwefelsäure gesetzt werden, welche somit für Gehirn und Rückenmark der Frösche ein specifisches Gift ist, und zwar selbst als neutrales Alkalisalz.

Am Williams'schen Apparate wurde festgestellt, dass Solvin noch in einer Verdünnung von 1 : 7500 (auf Aetherschwefelsäure berechnet) die Herzthätigkeit schwächt, bei 1 : 5000 in kurzer Zeit die Herzthätigkeit ganz aufhebt, somit also für das Froschherz ein recht starkes Gift ist. Natürlich betrifft die schädigende Einwirkung sowohl Ganglien als Muskulatur.

Denselben deletären Einfluss wie auf die Herzmuskulatur übt das Solvin nach Kobert auch auf die quergestreifte Extremitätenmuskulatur des Kaltblüters aus. Die isolirten Muskeln eines Frosches starben, in eine Lösung von Solvin gethan, schon bei einer Concentration von 1 : 500 (auf Ricinolätherschwefelsäure berechnet) rasch ab.

Was die Versuche mit intravenöser Injection von Solvin bei Warmblütern anbetrifft, so führt uns Kobert Versuche an Hunden vor. Es wird durch intravenöse Injectionen eine schwere Allgemeinvergiftung veranlasst. Die Injection selbst ruft keine Aenderung in der Frequenz der Respiration und des Pulses hervor. Nach der Injection sind die Thiere längere Zeit ganz wohl, bis schliesslich Mattigkeit, Brechdurchfall, der gegen Ende blutig wird, eintritt, worauf auch bald der Tod erfolgt.

Die Section ergibt Auflösung der rothen Blutkörperchen und eine hämorrhagische Entzündung des ganzen Magendarmkanals.

Eine einheitliche Erklärung für die genannten Erscheinungen, wenigstens beim Frosch, glaubt Kobert in der Lecithin-lösenden Eigenschaft des Solvins gefunden zu haben, da ja die Lecithine in den Ganglienzellen eine wichtige Rolle spielen.

Im Allgemeinen hat das Bild einer Solvinvergiftung grosse Aehnlichkeit mit den durch die Substanzen der Saponingruppe bedingten Vergiftungen. Kobert zögert daher auch nicht in seiner Toxikologie[1]) dem Solvin einen Platz neben den Saponinsubstanzen einzuräumen.

Was die therapeutische Seite der Frage angeht, so räth Kobert, das Solvin von Müller-Jacobs nur mit grosser Vorsicht in die Praxis einzuführen, entgegen Angaben aus Amerika, über die der deutsche Patentinhaber des Solvins, W. Kirchmann, brieflich berichtet, wonach grosse Dosen Solvin, innerlich gegeben, vollständig indifferent gewesen sein sollen, ferner dass es für äusserliche Medicamente als ein reizloser, vorzüglicher Zusatz, ja sogar für Klystiere zu empfehlen sei.

Ausser den Kobert'schen Untersuchungen führt A. Ganswindt (l. c.) Angaben über die therapeutische Verwendung der „Sulfoseifen" auf, wonach Jodoform, Chloroform, Campher in Solvin oder „Sulfoseifen" gelöst sich gegen Rheumatismus, neuralgische Schmerzen, Ischias etc. bewährt haben sollen. Lösungen von Jodoform sollen gegen lymphangitische und scrophulöse Affectionen und Parotitis gute Dienste geleistet haben. Mit Jodoform und Chloroform gemischt sollen Solvinpräparate bei Colica uteri und Oophoritis eine fast momentan schmerzstillende Wirkung gehabt haben. — Diesen Angaben glaube ich keine grosse Bedeutung zumessen zu dürfen, zumal auch Ganswindt nicht anführt, ob er die Versuche selbst gemacht, oder sie aus andern Arbeiten citirt hat. Quellen darüber finden sich wenigstens in seiner Arbeit nicht angegeben.

II. Wirkung der Solvine auf das Blut.

1. Wirkung auf das Spectrum.

Für das Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs hat schon Prof. Kobert ein Lackfarbigwerden defibrinirten Blutes durch die Substanz selbst bei einer Verdünnung von 1 : 5000 constatirt. Ich liess es mir nun angelegen sein, daraufhin auch die übrigen Solvinpräparate zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurden einige gleich grosse Probirröhrchen mit defibrinirtem Blute, welches im Verhältnisse von 1 : 10 mit physiologischer ClNa-Lösung verdünnt war, gefüllt und gemessene Mengen einer 10%igen Lösung der verschiedenen Präparate dem Blute zugesetzt. Es erfolgte fast momentan eine Dunkelfär-

[1]) Kobert, R., Compendium der praktischen Toxikologie. Stuttgart 1887, p. 97.

bung des Blutes unter Schwinden der Deckfarbe. Im durchfallenden Lichte hatte das Blut dabei eine prachtvolle dunkelrothe Farbe, die besonders bei Verdünnung mit 0,75 %iger ClNa-Lösung deutlich wird. Eine Controllportion ohne Solvinzusatz zeigte nichts dergleichen.

Wird mit Solvin versetztes Blut mit Kochsalzlösung verdünnt und vor ein Spectroscop gebracht, so sind die beiden für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen sichtbar. Fügt man zu so behandeltem Blute reducirende Substanzen hinzu, wie Schwefelammonium, so tritt ganz wie bei normalem Blute eine Verschmelzung beider Streifen zu einem breiteren ein, d. h. zum Spectrum des reducirten Hämoglobins.

Wurde einem Thiere einige Zeit nach einer intravenösen Vergiftung Blut durch einen Aderlass entnommen, so zeigte sich, dass die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins erhalten waren und auch nicht bei einer letalen Dosis sich änderten. — Wir kommen also zu dem Resultate, dass eine auffällige Wirkung der Solvine auf das Spectrum nicht vorhanden ist, obwohl ohne Frage das Blut davon dunkel verfärbt wird. Ein ganz ähnliches Verhalten zeigt z. B. das Cyclamin[1]).

2. Wirkung auf die Blutkörperchen.

Eine mikroskopische Untersuchung des Blutes von an einer intravenösen Injection gestorbenen Thieren zeigte die rothen Blutkörperchen grösstentheils noch recht gut erhalten. Nur wenige erschienen gequollen und blassgrünlich gefärbt. Allerdings fand sich reichlich Detritus im Blute.

Eine directe Beobachtung der Einwirkung der Solvine auf Blutkörperchen, speciell Froschblutkörperchen, unter dem Mikroskop bietet selbst bei grosser Verdünnung in jeglicher Beziehung dieselben Verhältnisse, wie die von Prof. Kobert[2]), Tufanow, Pachorukow[3]) und Atlass[4]) untersuchten Saponinsubstanzen, so dass ich von einer Schilderung der Verhältnisse wohl abstehen und meine Beobachtungen dahin zusammenfassen darf, dass die rothen Blutkörperchen aller Thierklassen von den Solvinen ausgelaugt und zum Theil zerstört werden.

Vergleichende Blutkörperchenzählungen an gesunden und vergifteten Thieren waren von mir wohl in Aussicht genommen, mussten aber aus äusseren Gründen unterbleiben. Prof. Kobert hat diese später für mich ausgeführt und ist dabei zu dem Resultate gekommen, dass bei eben tödtlicher Vergiftung an Hunden eine Verminderung der Anzahl der rothen Blutkörperchen um 10 bis 22 % vorkommt.

Nachdem so im Allgemeinen eine Trennung des Hämoglobins

---

[1]) Vgl. diese Institutsarbeiten Bd. **1,** p. 123.
[2]) Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie 1887, Bd. **23,** p. 233.
[3]) Diese Institutsarbeiten Bd. **1,** p. 10.
[4]) Ibidem p. 79.

vom Stroma durch die Solvine constatirt worden war, wurde noch genauer untersucht, bei welcher Concentration des Giftes im Blute überhaupt noch ein Lackfarbigwerden des Blutes erfolgt.

Tabelle II.

Bezeichnung des Solvins	Concentration desselben im Blute	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung
Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs	1: 100	1 Minute
	1: 500	6 Minuten
	1: 1000	10 Minuten
	1: 2500	90 Minuten
	1: 5000	10 Stunden
	1: 7000	12 Stunden
	1:10000	Ueberhaupt keine totale Auflösung, wohl aber partielle nach 12 Stunden
	1:15000	
Ricinusöl-Solvin von Kirchmann-Ottensen	1: 100	1 Minute
	1: 200	10 Minuten
	1: 500	50 Minuten
	1:1000	90 Minuten
	1:1500	6 Stunden
	1:2500	15 Stunden
	1:5000	Nur noch partielle Auflösung nach 15 Stunden
Rüböl-Solvin von Kirchmann-Ottensen	1: 100	1 Minute
	1: 200	10 Minuten
	1: 500	50 Minuten
	1:1000	90 Minuten
	1:1500	6 Stunden
	1:2500	15 Stunden
	1:5000	Nur noch partielle Auflösung nach 15 Stunden
Oelsäure-Solvin von Kirchmann-Ottensen	1: 100	1 Minute
	1: 200	10 Minuten
	1: 500	1 Stunde
	1:1000	2 Stunden
	1:1500	6 Stunden
	1:2500	15 Stunden
	1:5000	Nur noch partielle Auflösung nach 15 Stunden.

Zum Verständniss dieser Tabelle ist Folgendes zu bemerken. Gleich grosse Probirröhrchen wurden mit Blut gefüllt, welches mit physiologischer ClNa-Lösung im Verhältnisse 1 : 10 verdünnt worden war,

und zwar kamen 9 ccm in jedes Gläschen, worauf in jedes auch noch 1 ccm einer Solvinlösung von verschiedener Concentration gegossen wurde. Zur Controlle wurde ein Probirröhrchen nur mit verdünntem Blute gefüllt. In einer zweiten Versuchsreihe war die Verdünnung des Blutes mit Kochsalz 1 : 20.

Die Versuche wurden mit Menschen-, Hunde-, Katzen-, Kaninchen- und Rinderblut bei gewöhnlicher Zimmertemperatur angestellt, wobei sich das Katzen- und Hundeblut als das empfindlichste erwies. Obige Tabelle enthält die Durchschnittswerthe aller Versuche an den verschiedenen Blutarten. Die Solvine sind dabei wasserfrei gerechnet.

Der Auflösungsgrad für die einzelnen Präparate ist demnach, was die totale Auflösung anlangt, für das

Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs 1 : 7000,
Ricinusöl-Solvin von Kirchmann
Rüböl-Solvin von Kirchmann } 1 : 2500.
Oelsäure-Solvin von Kirchmann

Somit kommt wie allen Seifen so auch den Solvinpräparaten eine Blutkörperchen auflösende Wirkung zu. Eine theilweise Auflösung fand noch bei viel höherer Concentration statt. Ich habe dieselbe jedoch nicht quantitativ gemessen. In den Controllportionen hatten sich die Blutkörperchen zu Boden gesenkt, während sich oben eine klare, nicht gefärbte Flüssigkeit abgesetzt hatte. Die Versuche, wo in den Controllportionen ebenfalls das Serum sich gefärbt hatte, wurden natürlich als unbrauchbar verworfen.

Werfen wir jetzt einen Blick auf die in Bd. 2 dieser Institutsarbeiten, S. 115 befindliche Tabelle der Auflösung von Blut durch pharmakologische Agentien, so ergibt sich folgende Reihenfolge für die totale Auflösung: Aether (1 : 13), Natrium glycocholicum (1 : 50), Natrium hycholicum (1 : 200), Natrium cholicum (1 : 200), Natrium choloidinicum (1 : 500), Natrium taurocholicum (1 : 600), Natrium chenocholicum (1 : 700), Solvine von Kirchmann (1 : 2500), Solvin von Müller-Jacobs (1 : 7000), Natrium quillajicum (1 : 8000), Saponotoxin (1 : 10000), Cyclamin (1 : 100000).

Bei Körpertemperatur aufgestellte Blutproben mit Solvin ergaben quantitativ dieselben Resultate, nur dass die Trennung des Hämoglobins vom Stroma etwas rascher vor sich ging.

Aus diesen Versuchen ersehen wir also, dass dem Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs eine grössere lösende Kraft auf Blutkörperchen zukommt, als dem Ricinusöl-Solvin von Kirchmann und als sämmtlichen gallensauren Salzen.

3. Wirkung der Solvinpräparate auf die Blutgerinnung.

Es kam uns darauf an, zu constatiren, ob die Solvinpräparate im Stande wären, die Gerinnung in irgend welcher Weise zu alteriren, d. h. sie eventuell zu beschleunigen oder zu verzögern.

Zu diesem Behufe wurden Gerinnungsversuche angestellt, indem ich Blut von Pferden und von Hunden direct aus der Art. Carotis resp. aus der V. jugularis in eine Reihe von Probirröhrchen in Quan-

titäten von 5 oder 10 ccm einfliessen liess. In den Probirröhrchen befanden sich Solvinlösungen von vorher genau bestimmter Concentration, nur eines derselben blieb zur Controlle ohne Solvinzusatz. Im warmen Zimmer wurden folgende drei Versuche angestellt.

Ricinusöl-Solvin Kirchmann.

Pferdeblut 10 ccm zeigt ohne Zusatz Gerinnung in 10 Minuten.
„ „ mit 0,100 Solvin überhaupt keine Gerinnung, nur Dickflüssigkeit.
„ „ zeigt mit 0,080 Solvin Gerinnung in 35 Minuten.
„ „ „ „ 0,040 „ „ „ 25 „
„ „ „ „ 0,010 „ „ „ 10 „
„ „ „ „ 0,006 „ „ „ 10 „

Rüböl-Solvin.

Pferdeblut 5 ccm zeigt ohne Zusatz Gerinnung in 10 Minuten.
„ „ mit 0,100 Solvin überhaupt keine Gerinnung.
„ „ „ 0,040 „ Gerinnung in 40 Minuten.
„ „ „ 0,010 „ „ „ 15 „
„ „ „ 0,006 „ „ „ 10 „

Oelsäure-Solvin.

Hundeblut 10 ccm zeigt ohne Zusatz Gerinnung in 6 Minuten.
„ „ mit 0,100 Solvin überhaupt keine feste Gerinnung, wohl aber Dickflüssigkeit.
„ „ mit 0,08 Solvin Gerinnung in 23 Minuten.
„ „ „ 0,04 „ „ „ 20 „
„ „ „ 0,01 „ „ „ 6 „

Die Ergebnisse dieser drei Versuche enthält nachstehende Tabelle.

Tabelle III.

Name der Substanz	Concentr. im Blute	Einfluss auf die Gerinnung	Blutart
Ricinusöl-Solvin von Kirchmann	1 : 100	Verzögerung für immer	Pferdeblut
	1 : 125	Verzögerung um 25 Minuten	
	1 : 250	Verzögerung um 15 Minuten	
	1 : 1000	Keine Verzögerung mehr	
Rüböl-Solvin von Kirchmann	1 : 100	Verzögerung für immer	Pferdeblut
	1 : 250	Verzögerung um 30 Minuten	
	1 : 1000	Verzögerung um 5 Minuten	
	1 : 1666	Keine Verzögerung mehr	
Oelsäure-Solvin von Kirchmann	1 : 100	Verzögerung für immer	Hundeblut
	1 : 125	Verzögerung um 17 Minuten	
	1 : 250	Verzögerung um 14 Minuten	
	1 : 1000	Keine Verzögerung mehr	

Dieselbe zeigt, dass die Solvine in grossen Dosen selbst im warmen Zimmer die Gerinnung undefibrinirten Blutes zu verzögern, ja ganz aufzuheben im Stande sind. Sie ähneln also darin z. B. dem Cyclamin. Man vgl. darüber Bd. 1 dieser Institutsarbeiten, S. 126.

Um festzustellen, ob sie bei kleineren Dosen wie das Cyclamin die Gerinnung beschleunigen, wurde der folgende Versuch im kalten Zimmer angestellt.

Oelsäure-Solvin.

Pferdeblut 10 ccm zeigt ohne Zusatz Gerinnung in 45 Minuten.
„ „ mit 0,050 Solvin keine Gerinnung in 6 Stunden.
„ „ „ 0,020 „ Gerinnung in ca. 6 Stunden.
„ „ „ 0,010 „ „ „ „ 2 „
„ „ „ 0,003 „ „ „ 40 Minuten.
„ „ „ 0,002 „ „ „ 35 „

Dieser Versuch zeigt, dass bei einer Concentration von 1 : 5000 allerdings eine Beschleunigung der Gerinnung eintritt. Um letztere Frage in bequemerer Weise weiter zu studiren, wurde frisch der Carotis entnommenes Hundeblut mit concentrirter Natriumsulfatlösung im Verhältnisse 1 : 4 vermischt, um die Gerinnung etwas zu verzögern, und dann in gleich grosse Probirgläschen gebracht, in denen Solvinlösungen (Ricinusöl-Solvin Kirchmann) verschiedener Concentration sich fanden. Eine Controllportion blieb ohne Solvinzusatz. Hierbei wurde für grosse Dosen dasselbe Factum wie oben beobachtet, für kleinere Dosen fand ich, dass das Gerinnsel in der gleichen Zeit in den Röhrchen mit Solvinzusatz consistenter war, als in der Controllportion. Eine auffällige Beschleunigung habe ich bei dieser Anordnung nicht finden können. Auch ein zweiter, in gleicher Weise ausgeführter Versuch ergab dieselben Resultate.

Alle Solvinpräparate haben in grösseren Dosen die Eigenschaft, die Gerinnung des Blutes um ein Bedeutendes zu verzögern, sie eventuell ganz aufzuheben; kleineren Dosen scheint eine gerinnungsbeschleunigende Eigenschaft zuzukommen.

III. Allgemeinerscheinungen bei Injection ins Blut.

Die Versuche über die Wirkungsweise der verschiedenen Solvinpräparate auf den Thierkörper wurden an verschiedenen Thieren angestellt. Insbesondere erwiesen sich von Warmblütern Hunde als sehr geeignete Versuchsobjecte. Ausser an Hunden wurde an Katzen, Kaninchen und Ratten experimentirt. Die Substanzen wurden den Warmblütern auf verschiedene Weise, theils intravenös, theils per os, theils subcutan dem Körper einverleibt, endlich auch in die Haut verrieben.

In den Bereich der Untersuchungen wurden ferner Kaltblüter gezogen, und zwar Frösche, ferner von niederen Organismen Bandwürmer (Taenia serrata und cucumerina, Bothriocephalus latus), von Ascariden Ascaris mystax aus dem Katzendarm und Ascaris nigro-

venosa aus dem Froschdarm; endlich einzellige Lebewesen, namentlich Flimmerzellen sowie Flagellaten und Opalinen aus dem Froschdarm.

Die Allgemeinerscheinungen lassen sich am besten nach Injection ins Blut beobachten. Die diesbezüglichen Versuche wurden zumeist an Hunden angestellt. Injicirt wurden die Substanzen in eine an der lateralen Seite der Hinterbeine befindliche grössere Hautvene. Die Injection erfolgte sehr langsam, da rasche Injectionen in mehreren Fällen plötzlichen Tod des Versuchsthieres zur Folge hatten. Bei den infolge zu rascher Injection gestorbenen Thieren war das Sectionsresultat fast immer vollständig negativ. In einzelnen Fällen, wo der Tod auch ziemlich plötzlich, aber unter dyspnoischen Erscheinungen erfolgte, fand ich bei der Section recht typische Erstickungssymptome, bestehend in Flüssigbleiben des Blutes, Blutstauung im Herzen und im Bereiche der unteren Hohlvene, zugleich zahlreiche Ecchymosen am Herzen und an der Lungenoberfläche.

Auf Katzen wurde eine merkwürdige Einwirkung der Solvinpräparate constatirt, welche bei den anderen Thieren fehlte. Es traten hier nämlich, auch wenn die Injection noch so subtil und langsam ausgeführt wurde, die Dosis minimal und die Substanzen selbst stark verdünnt waren, fast regelmässig Reizungserscheinungen von Seiten des Nerven- und Muskelsystems auf, die sich in Zuckungen oder Krämpfen äusserten. Letztere hatten zumeist einen tonischen Charakter und traten zuerst in den vorderen und hernach in den hinteren Extremitäten auf. Späterhin erfolgten die Krämpfe gleichzeitig in allen 4 Extremitäten. Auch nachdem die Versuchsthiere losgebunden waren und man die Injectionen unterbrochen hatte, dauerten die Krämpfe noch einige Zeit an. Ausserdem konnte man eine recht gesteigerte Reflexerregbarkeit constatiren, so dass schon kleine mechanische Reize, wie Berührung des Rückens mit dem Finger, Krämpfe hervorriefen. Während der ganzen Zeit der Krämpfe sind die Pupillen ad maximum dilatirt und reagiren nicht auf Licht. Mit dem Schwinden der Krämpfe schwindet auch die Mydriasis.

In einigen Fällen erholten sich die Katzen von diesen Erscheinungen und waren schon am nächsten Tage in nichts von einem gesunden Thiere zu unterscheiden. Trotzdem wurde einmal ein Thier 10 Tage nach der Vergiftung getödtet, um mich vom Zustande der inneren Organe zu überzeugen. Diese zeigten aber weder makro- noch mikroskopisch irgend welche pathologischen Veränderungen.

In den meisten Fällen trat dagegen der Tod unter Zunahme der Erscheinungen und sehr beschleunigter Respiration in kürzester Zeit ein. In solchen Fällen ergab auch die Section keine genügende Erklärung für den Tod. Gewöhnlich fanden sich einige kleine Ecchymosen an der Lunge; sonst zeigte die Lunge aber nichts Abnormes, war eher blutarm als blutreich und durchweg lufthaltig. Auch die übrigen Organe zeigten nichts Pathologisches.

Zu erwähnen wäre nur, dass in allen Fällen, die nicht sofort mit dem Tode abgingen, ausgedehnte Eiterungen an der Injectionsstelle eintraten, selbst wenn dieselbe mit Sublimat behandelt worden war. Diese Versuche wurden mit dem Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs, mit dem von Kirchmann und mit dem Ol. Rapae-Solvin angestellt.

Erwähnung verdient wohl auch folgender Fall (Exp. 9): Einer Katze von 1700,0 g wurde 2,0 g Oleum Rapae-Solvin, gelöst in 8,0 Wasser, langsam im Verlauf von 80 Minuten intravenös injicirt. Schon nach dem zweiten Cc. traten Krämpfe auf und war die Reflexerregbarkeit stark erhöht. Allmählich nahm die Reflexsteigerung wieder ab, die Krämpfe wurden seltener, und es trat Schwund aller willkürlichen und reflectorischen Bewegungen auf. Die Pupillen waren dabei eng. In diesem Zustande wurden Nadelstiche, die die ganze Beinmuskulatur durchsetzten, absolut nicht empfunden. Die Respiration, welche Anfangs etwas dyspnoisch gewesen war, wurde jetzt ruhig. Dieser narkotische Zustand dauerte ca. 15 Minuten, dann erwachte das Thier. Es traten jetzt jedoch abermals Krämpfe und Dyspnöe auf, und nach weiteren 20 Minuten und soeben beendeter Injection erfolgte der Tod des Thieres. Die Section ergab ausser geringem Lungenödem nichts Pathologisches.

Eine Gesammtübersicht über alle Versuche an Katzen bietet

Tabelle IV.

Nummer des Versuchs	Gewicht des Thieres	Absolute Dosis	Dosis pro Kilo	Injectionsdauer	Erscheinungen in vita	Sectionsbefund	Bezeichnung der Präparate
1	1950	2,0	1,02	35 M.	Krämpfe. Tod in 5 Minuten nach beendeter Injection	Negativ	Ricinusöl-Solvin von Kirchmann
2	1900	1,5	0,78	30 „	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterung an der Injectionsstelle	Section der getödteten Thiere ergibt nichts Pathologisches	
3	2100	2,2	1,04	45 „	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen		
4	1650	1,5	0,90	30 „	Krämpfe. Tod in 10 Minuten	Negativ	
5	1750	1,4	0,80	35 M.	Krämpfe. Tod in 15 Minuten	Negativ	Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs
6	1700	1,5	0,88	45 M.	Krämpfe. Tod in 45 Minuten	Negativ	Rüböl-Solvin von Kirchmann
7	1850	0,6	0,32	40 „	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen		
8	1600	0,5	0,31	40 „	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen		
9	1700	2,0	1,17	80 „	Tod am Schlusse der Injection	Negativ, cf. oben	

Die Zahlen des 2., 3. und 4. Stabes bedeuten Gramme. Die Solvine sind hier nicht auf wasserfreie Substanz umgerechnet. Thut man dies, so ergibt sich, dass bei einer Injectionsdauer von nicht über ½ Stunde die letale Dose der Solvine etwa bei 0,4 g pro Kilogramm liegt; bei langsamerer Injection wurden jedoch von den Katzen noch 0,5 g pro Kilo vertragen; aber ausnahmslos kommt es während der Injection zu Krämpfen. Noch grössere Dosen führen unbedingt zum Tode, und die Lebensdauer berechnet sich dann nur nach Minuten. Der Sectionsbefund ist immer vollständig negativ. Ob man den schnellen Tod durch capillare Embolien erklären kann, was übrigens beim völligen Mangel von Lungenerscheinungen etwas gewagt erscheint, oder auf specifische Giftwirkung, in Form einer angeblichen Reizung der nervösen Centralorgane, die schliesslich in Lähmung übergeht, zurückführen soll, ist schwer zu entscheiden. Möglich, dass beide Momente hier mitspielen. Gerade dieses rasche Absterben der Katzen bei völligem Mangel pathologisch-anatomisch nachweisbarer Veränderungen zwang mich aber, die Untersuchungen über die Einwirkung der Solvine auch auf andere Thiere auszudehnen.

Bei Hunden habe ich niemals Erscheinungen auftreten sehen, die den soeben beschriebenen entsprachen. Wenn auch einige Mal der Tod des Versuchsthieres auf dem Operationstische erfolgte, so fand man doch immer, wie schon erwähnt, typische Lungenerscheinungen, die den Tod dann bei der relativen Dickflüssigkeit der injicirten Flüssigkeiten rein mechanisch erklären liessen. Krämpfe habe ich bei Hunden niemals auftreten sehen.

Während der intravenösen Injection oder sehr bald nach derselben trat bei allen Versuchsthieren, sowohl bei Hunden als Katzen, eine bedeutend gesteigerte Peristaltik auf, die theils durch die Bauchdecken äusserlich sichtbar wurde, theils sich durch andauerndes Gurren dem Gehör manifestirte. Schliesslich kam es immer zu profusem Kothabgang. Ferner trat Urinentleerung und mehrfaches Erbrechen auf. Respiration und Herzthätigkeit schienen wenigstens bei den Hunden durch die intravenöse Injection gar nicht alterirt zu werden, da weder eine Beschleunigung noch Verlangsamung constatirt werden konnte.

Von den Fesseln befreit, zeigten die Thiere zunächst kaum etwas Pathologisches. In den nächsten Stunden stellte sich dann gewöhnlich grosser Durst ein; die Schnauze der Thiere fühlte sich heiss an; vorgelegte Nahrung blieb unberührt; die Thiere waren für alle Liebkosungen unempfänglich. Dieser Zustand dauerte mehr oder weniger lange an, um dann entweder in völlige Genesung überzugehen, oder unter Zunahme der Erscheinungen und Auftreten von profusen Durchfällen, die in einzelnen Fällen reichliche Blutbeimengungen zeigten, unter starker Abmagerung und hochgradiger Prostration zum Tode zu führen. Aufgefangener Urin zeigte in allen zum Tode führenden Fällen reichlichen Albumingehalt. Blut war nur in wenigen Fällen im Harn nachzuweisen. Mikroskopisch zeigten sich im Harn neben zahlreichen vielgestalteten isolirten Epithelien gut ausgebildete Epithelial-Cylinder.

An der Respiration ist im Verlaufe der Vergiftung, wenn man

von den Katzen absieht, nichts Abnormes zu constatiren, nur gegen das letale Ende hin wird sie frequenter und erschwert.

Ueber die Herzthätigkeit lässt sich wenig Sicheres aussagen. Einige Male wurde wenige Stunden vor dem Verenden des Thieres Arrhythmie der Herzpulsation beobachtet.

Der pathologisch-anatomische Befund bei den mit Tode abgegangenen Vergiftungen durch die vier oben erwähnten Solvinpräparate war im Wesentlichen ein gleicher. Es zeigten sich hierbei nur einige graduelle Unterschiede in der Wirkungsweise. Die schwersten Erscheinungen machte ohne Zweifel das von Müller-Jacobs dargestellte Ricinusöl-Solvin. An Stelle einer allgemeinen Schilderung des Sectionsbefundes mögen einige Versuchsprotokolle die Verhältnisse klar legen, von denen die beiden ersten von Prof. Kobert selbst stammen.

Versuch 1.

Ein ganz gesunder Hund von 17500 g Gewicht erhält früh 10 Uhr in eine kleine Fussvene binnen 1 Stunde 4,0 g Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs, entsprechend 3,01 g wasserfreier Substanz, verdünnt mit 16 ccm Wasser, ohne dass er dabei irgend ein Zeichen von Unruhe oder Schmerz geäussert und ohne dass sich in der Frequenz der Respiration und des Pulses irgend etwas geändert hätte. Losgebunden war das Thier von einem normalen Hunde nicht zu unterscheiden. So blieb der Zustand auch am Nachmittag. Nach 24 Stunden war das Thier jedoch auffallend matt, nach 30 Stunden trat Brechdurchfall ein, der bald blutig wurde und in der 90. Stunde den Tod herbeiführte.

Section. Herz schlaff; Atrioventricularklappen sulzig infiltrirt mit lackfarbenem Blute. Unter dem Endocard aller 4 Höhlen kleine Hämorrhagien.

Lunge in den unteren Lappen blutleer, in den oberen nussgrosse hämorrhagische Herde.

Magenschleimhaut auf der Höhe der Falten im Fundus blutig durchtränkt von dem im Magen enthaltenen reichlichen flüssigen Blute. An vielen Stellen des Fundus finden sich unabhängig von der blutigen Imbibition auch kleine Hämorrhagien in der Substanz der Mucosa.

Ileum auf fast Meterlänge mit blutigem, sehr mucinhaltigem Schleim gefüllt. Mucosa durchweg stark verdickt, so erweicht, dass sie sich auf den leisesten Druck abstreifen lässt, und von zahllosen kleineren und grösseren Ecchymosen durchsetzt, die an vielen Stellen fast confluiren. Mikroskopisch sieht man, dass der Darminhalt aus Epithelzellen, ganzen Epithelfetzen, rothen und weissen Blutkörperchen besteht. Im unteren Theil des Dünndarms werden die Blutaustritte seltener, finden sich aber doch dutzendweise, namentlich dem Verlauf der submucösen Venen entsprechend.

Serosa des Darms überall normal, lässt aber die Mucosa blauroth durchschimmern.

Harnblase enthält eitrigen und blutfreien Harn. Unter und im Gewebe der Mucosa mehrere stecknadelkopfgrosse Blutungen.

In der Nierencorticalis beiderseits einzelne punktförmige frische Eiterherde.

Milz und Leber (makroskopisch) normal.

Mesenterialvenen zum Theil mit kleinen Hämorrhagien besetzt.

Versuch 2.

Ein Hund von 22300 g erhält genau dieselbe Dosis von 4,0 g Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs binnen 1 Stunde intravenös, bleibt 40 Stunden ganz normal, höchstens dass er in der Annahme der Nahrung sehr wählerisch ist. Von diesem Zeitpunkte ab aber wird er schnell matt und bekommt erst Erbrechen, dann auch Durchfall. Das Erbrochene ist Anfangs blutfrei, dann schaumig hellroth und zuletzt schwarzroth. Mit dem Kothe wird nur sub finem Blut entleert. Nach etwa 130 Stunden erfolgt (unbeobachtet) der Tod.

Das Gewicht des Thieres betrug jetzt nur noch 18050 g.

Section. Herz bis auf einige punktförmige Blutaustritte dicht neben und in den Tricuspidalklappen normal.

Lunge zeigt mehrere nussgrosse luftleere Herde, deren Gewebe auf der Schnittfläche vorquillt.

Der Magen enthält ½ Liter flüssiges schwarzes Blut; eine noch grössere Menge derselben Flüssigkeit findet sich im Darmkanal.

Von aussen betrachtet sieht der Magen blaugrau aus, indem die schwarze Farbe der Mucosa durchschimmert. Die Serosa selbst ist an einzelnen, mehr als 2 cm im Durchmesser haltenden Stellen ebenfalls von Blutaustritten durchsetzt, welche aber von aussen verlaufenden Gefässchen herstammen.

Magenschleimhaut fast in toto wie schwarzer Sammet aussehend infolge ausgedehntester Flächenblutungen, deren Hämoglobin in Säurehämatin umgewandelt ist. Auf dem Querschnitt sieht man, dass die Schleimhaut enorm stark verdickt und fast in toto schwarz tingirt ist. Auch die Muscularis und Subserosa ist blutig imbibirt.

Duodenum und Jejunum sind mit schwarzem Blute prall gefüllt. Mucosa derselben ebenfalls stark geschwollen, entzündlich erweicht und mit Tausenden von kleineren und grösseren Hämorrhagien durchsetzt.

Im Ileum nehmen die Hämorrhagien an Menge etwas ab, hören aber selbst im Dickdarm nicht auf, sondern finden sich vereinzelt bis zum Anus hin.

Harnblase enthält gelben eiweissreichen Harn; im Gewebe der Blasenwandung sitzen jedoch theils in der Subserosa, theils in der Submucosa einzelne Blutaustritte.

Milz, Leber und Nieren ohne Besonderheiten.

Pancreas von viel rötherer Farbe als normal, scheinbar entzündlich geschwollen.

Mesenterium zeigt an mehreren Stellen Reihen von punktförmigen Blutaustritten.

Im Versuch 1 und 2 betrug die tödtliche Dosis Solvin pro Kilo Hund (auf das wasserfreie Präparat berechnet) 0,1 g, während sie für Katzen über 0,5 g beträgt. Dies ist ein sehr

bemerkenswerther Unterschied dieser beiden sich so nahestehenden Thierspecies. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass bei den Katzen sich keine Darmveränderungen ausbilden, während sie bei Hunden nie fehlen. Umgekehrt zeigen die Katzen auch bei der vorsichtigsten Injection Krämpfe, die Hunde aber nicht.

Die krankhaften Erscheinungen traten bei den Hunden, im schroffsten Gegensatz zu den Katzen, erst nach 24 resp. 40 Stunden auf, der Tod erfolgte unter hochgradiger Prostration und profusen Durchfällen nach 90 resp. 130 Stunden. Der wesentliche Sectionsbefund war eine hämorrhagische Entzündung des ganzen Gastrointestinaltractus[1]) und Erscheinungen einer Blutdissolution. Das langsame Eintreten der Vergiftungssymptome und der Sectionsbefund erinnern sehr an die Sapotoxinvergiftung.

Versuch 3.

Ein Hund von 8500 g erhielt 0,85 g Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs, entsprechend 0,6 g Trockensubstanz, sehr langsam intravenös. Nach ca. 24 Stunden zeigten sich einige krankhafte Erscheinungen, bestehend in Durst, Appetitlosigkeit und Schwäche. Diese Erscheinungen dauerten jedoch nur kurze Zeit an, und bald war der Hund in nichts von einem gesunden Thiere zu unterscheiden. Beobachtet wurde das Thier 14 Tage.

In diesem Falle sehen wir, dass kleinere Dosen des Ricinusöl-Solvin wohl vertragen werden können. Auf das wasserfreie Präparat berechnet, betrug die Dosis hier 0,07 g pro Kilo Thier.

Dem Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs steht an Giftigkeit das Oelsäure-Solvin am nächsten, welches in grösseren Dosen Erscheinungen bedingte, die in nichts von den vorigen zu unterscheiden waren. Dieses Factum war für uns von der grössten Bedeutung, da uns der Vorwurf gemacht werden konnte, die intensive Giftigkeit des Müller-Jacobs'schen Solvins beruhe nicht auf einer specifischen Solvinwirkung, sondern könne trotz der Arsenabwesenheit theilweise in noch unbekannten Verunreinigungen des erwähnten Präparates ihren Grund haben. Diesem Einwande wird aber mit diesen Befunden, wo wir mit chemisch reinen Präparaten arbeiteten, ohne weiteres der Boden entzogen.

Trotzdem unterliessen wir es nicht, auch alle Kirchmann'schen Präparate auf einen eventuellen Arsengehalt zu untersuchen, da derselbe zu den häufigsten Verunreinigungen der zur Herstellung der Solvine nothwendigen Schwefelsäure gehört. Mit chemisch reinen Reagentien angestellte Untersuchungen zeigten, dass alle von uns benutzten Präparate so gut wie arsenfrei waren.

Da man ferner im Ricinusöl-Solvin als Verunreinigung wohl auch ricinolsaures Natron supponiren musste, so habe ich auch damit einige Thierversuche angestellt, über deren Resultate ich anhangsweise

---

[1]) Da der Verdacht entstehen konnte, das Präparat könne etwa viel Arsenik enthalten haben, wurde das Präparat besonders auf metallische Gifte untersucht, aber davon frei gefunden.

berichten will. Hier möge nur vorausgeschickt werden, dass das ricinolsaure Natron in solchen Dosen, in welchen es im Solvin enthalten sein kann, kaum eine sichtbare Aenderung im Vergiftungsbilde des Solvin herbeizuführen im Stande ist.

Was die mit dem Oelsäure-Solvin gemachten Versuche angeht, so mögen hier folgende Platz finden.

Versuch 4.

Hund von 12100 g erhält 6,0 g Oelsäure-Solvin intravenös (0,5 pro Kilo, entsprechend 0,18 wasserfreie Substanz). Während der Injection Erbrechen, Kothabgang. In den nächsten Stunden grosser Durst, Schwächegefühl, Durchfall, der jedoch erst gegen das Ende hin blutig wird. Im Urin ist Eiweiss nachzuweisen. Tod nach 3 Tagen.

Section. Mässige Eiterung an der Injectionsstelle. Nach Eröffnung der Bauchhöhle sehen die Darmschlingen dunkelviolett roth aus. In der Bauchhöhle selbst keine freie Flüssigkeit.

Magenschleimhaut zeigt eine dunkelrothe Färbung. Den Inhalt des Magens bilden schwärzliche Massen (umgewandeltes Blut) in reichlicher Menge.

Duodenum zeigt hochrothe Injection, Trübung und Schwellung der Schleimhaut.

Jejunum und Ileum innen stark dunkelroth gefärbt; Ecchymosen unter der Schleimhaut; der Inhalt zeigt ähnliche Beschaffenheit wie der des Magens.

Im Dickdarm flüssiger Koth, der auch röthlich tingirt ist. Schleimhaut hochroth.

Nieren stark hyperämisch. Mikroskopisch bieten sie Zeichen einer acuten parenchymatösen Nephritis.

In der Milz, die sehr blutreich ist, lässt sich durch mikrochemische Reactionen ein stark vermehrter Eisengehalt nachweisen, wodurch die schon S. 17 besprochene Zerstörung rother Blutkörperchen noch plausibler wird.

Leber blutreich, ebenfalls recht eisenhaltig.

Lungen zeigen einige Ecchymosen und kleinere blutleere Stellen.

Herz in Diastole; einige Ecchymosen unter dem Endocard. Im rechten Ventrikel einige Gerinnsel; ebenso im Vorhof.

Versuch 5.

Hund von 5100 g erhält 5,1 g Oelsäure-Solvin intravenös, entsprechend 0,37 g wasserfreie Substanz pro Kilo. Während der Injection Erbrechen, Kothentleerung, Urinentleerung nicht blutig. Schon gleich nach der Injection hochgradige Schwäche, das Thier liegt auf der Seite. Nach einigen Stunden entleert sich ein blutiger Urin, bald auch blutiger Durchfall. Nach 26 Stunden erfolgt der Tod.

Section ergibt dieselben Resultate wie oben, nur dass sich in der Harnblase blutiger Urin findet.

Versuch 6.

Hund von 8500 g erhält 5,1 g Oelsäure-Solvin intravenös (0,6 resp. 0,22 pro Kilo). Erbrechen während der Injection. Hund bleibt gesund. Kein Eiweiss im Urin. Beobachtungsdauer 10 Tage. Geringe Eiterung an der Injectionsstelle.

Versuch 7.

Hund von 5000 g erhält 2,0 g Oelsäure-Solvin intravenös (0,4 resp. 0,148 pro Kilo). Während der Injection Defäcation und Erbrechen. Nach beendigter Injection ist der Hund munter und bleibt es auch während der ganzen Zeit der Beobachtung, die sich durch 9 Tage hinzieht.

Vom Oelsäure-Solvin wäre also zu sagen, dass kleinere Dosen von 0,14 g des Präparates pro Kilo Thier unbeschadet vertragen werden. Einmal wurde sogar eine Dosis von 0,22 pro Kilo gut vertragen, obgleich in einem anderen Falle eine Dosis von 0,18 pro Kilo schon in 3 Tagen tödtlich wirkte. Eine grössere Dosis von 0,37 pro Kilo tödtete schon im Verlaufe von 36 Stunden. Die Erscheinungen während und nach der Injection und die pathologisch-anatomischen Befunde bei den Sectionen waren dieselben wie beim Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs, nur dass der Tod im Allgemeinen bei den Vergiftungen mit dem Oelsäure-Solvin in kürzerer Zeit eintrat.

Was die Versuche mit dem Ricinusöl-Solvin von Kirchmann angeht, so waren die bei den diesbezüglichen Vergiftungen auftretenden Erscheinungen kaum in etwas von den soeben beschriebenen zu unterscheiden, sowohl was die Allgemeinerscheinungen, als was das Sectionsresultat betrifft. Nur zeigte sich, dass etwas grössere Dosen dieses Präparats, als bei den bisher untersuchten, ohne Reaction vertragen wurden.

Versuch 8.

Einem Hunde von 7800 g werden 4,0 g Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös beigebracht (0,5 resp. 0,27 pro Kilo). Während der Injection Erbrechen, Defäcation, Urinentleerung. Nach der Injection ist der Hund matt. Nach einigen Stunden treten Durchfälle auf, die bald Blutbeimengungen aufweisen. Erbrechen ist dabei nicht vorhanden. Unter Zunahme der Mattigkeit erfolgt nach 24 Stunden der Tod.

Section. In der Bauchhöhle reichliche Mengen hämorrhagischer Flüssigkeit, aber ohne Blutkörperchen (lackfarben). Alle Därme sehen von aussen dunkelroth aus. Darmmesenterium an einzelnen Stellen mit lackfarbigem Blute imbibirt. Mesenterialdrüsen vergrössert, dunkelroth verfärbt.

Harnblase leer, aber ihre Schleimhaut nicht weiss wie beim normalen Thiere, sondern intensiv roth, namentlich am Fundus und am Blasenhals.

Magendarmkanal von der Cardia bis zum Anus mit reichlichen Mengen eines rothschwarzen Breies gefüllt, der sich als Gemisch

von abgestossenen Epithelfetzen der Mucosa, Blut und sehr viel Mucin erweist. Nahrungsreste sind nur spärlich darin.

Magenschleimhaut statt weiss tief dunkelroth, fast schwarz (hämatinfarbig), nur die Pyloruspartie blasser. Dicht hinter dem Pylorus beginnt von Neuem, und zwar ganz scharfrandig sich vom weissen Pylorus abhebend, dieselbe Entzündung, nur ist hier die Farbe nicht schwarz, sondern dunkelroth. Mucosa stark verdickt, gelockert; Submucosa ödematös, ebenso die Subserosa. Die Entzündung betrifft etwa 25—28 cm des Darms, dann lässt sie nach und hört, je weiter nach unten, desto mehr auf, während der Darm auch hier mit dem rothen Brei noch vollgepfropft ist. Dickdarm nur wenig entzündet.

Niere auf dem Querschnitt dunkelblutroth, selbst in der Marksubstanz, die sonst ja weiss ist.

Leber und Milz blutreich.

In der Lunge einzelne Hämorrhagien ins Gewebe und unter den Pleuraüberzug.

Herz von aussen normal. Beim Aufschneiden erweisen sich sämmtliche Klappen, namentlich aber die Mitralis, ödematös-hämorrhagisch durchfeuchtet und dadurch verdickt.

Gallenblasenwandung stark verdickt durch Einlagerung einer lackfarbigen rothen Oedemflüssigkeit. Galle durch Blutbeimischung deutlich roth.

Versuch 9.

Hund von 8200 g erhält 4,1 g Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös (0,5 resp. 0,26 g pro Kilo). Während der Injection Erbrechen und Kothentleerung. Nach der Injection ist der Hund munter, wird aber nach 10 Stunden matt, verweigert die Annahme von Nahrung, zeigt aber grossen Durst. Auftreten blutiger Durchfälle. Kein Erbrechen. Tod erfolgt nach 48 Stunden.

Section bietet im Wesentlichen denselben Befund, wie er soeben in Versuch 8 geschildert worden.

Versuch 10.

Hund von 10 Kilo erhält 3,0 g Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös (0,3 resp. 0,16 pro Kilo Thier). Während der Injection Erbrechen. Nach der Injection ist der Hund einige Stunden matt und zeigt grossen Durst, erholt sich aber bald und bietet während einer durch 15 Tage fortgesetzten Beobachtung nichts Krankhaftes.

Versuch 11.

Hund von 8450 g erhält 3,4 g Ricinusöl-Solvin Kirchmann in eine Fussvene (0,4 resp. 0,20 pro Kilo Thier). Erbrechen, Kothabgang bei der Injection. Nach der Injection ist der Hund munter und bleibt es auch. Beobachtungsdauer 14 Tage.

Nach diesen Beobachtungen werden von Hunden 0,16, ja selbst 0,20 g des wasserfreien Ricinusöl-Solvins Kirchmann pro Kilo Thier unbeschadet vertragen, während Dosen von 0,26 g pro Kilo

den Tod verursachten, der einmal schon nach 24 Stunden, in einem anderen Falle nach 48 Stunden eintrat.

Während nach den bisherigen Versuchen mit intravenöser Beibringung der Substanzen das Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs, das von Kirchmann und das Oelsäure-Solvin, sowohl was die Allgemeinerscheinungen, als was den Sectionsbefund angeht, wesentlich die gleichen Giftwirkungen entfalten, bietet das Rüböl-Solvin lange nicht so intensive Veränderungen. Es werden von diesem Präparate Dosen unbeschadet vertragen, die bei den andern schon intensiv giftig, ja selbst letal wirken können. Durch den verschiedenen Wassergehalt der Präparate lässt sich dieses Factum nicht erklären; es muss sich um eine specifisch schwächere Giftwirkung handeln.

Versuch 12.

Hund von 9100 g erhält 7,5 g Ol. Rapae-Solvin intravenös (0,8 resp. 0,46 pro Kilo Thier). Erbrechen, Kothentleerung bei der Injection. Nach beendeter Injection ist der Hund etwas matt, zeigt grossen Durst, verweigert vorgelegte Nahrung. Nach 6 Stunden treten Durchfälle auf, die ohne Blutbeimengungen sind und auch bis zum Tode, der nach 50 Stunden erfolgt, keine solche zeigen.

Section. Darmschlingen sehen von aussen nur wenig geröthet aus. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit.

Magen zeigt eine hochrothe Schleimhaut, die recht bedeutend geschwellt ist. Mageninhalt bilden normale Speisereste ohne Blut.

Duodenum, Jejunum und Ileum zeigen hochrothe Gefässinjection, Trübung und Schwellung der Schleimhaut; Inhalt nicht blutig.

Dickdarm relativ wenig roth; flüssiger, nicht blutiger Koth in demselben.

Leber und Milz blutreich.

Nieren zeigen eine dunkelrothe Marksubstanz; mikroskopisch bieten sich Zeichen einer acuten parenchymatösen Nephritis.

Herz in Diastole, Blut in beiden Hälften flüssig. Herzklappen zeigen Imbibitionserscheinungen.

Lungen zeigen einige subpleurale Ecchymosen, sonst nichts Pathologisches.

Versuch 13.

Hund von 12050 g erhält 8,4 Rüböl-Solvin in eine Fussvene (0,72 resp. 0,4 pro Kilo). Erbrechen, Koth- und Urinentleerung. Grosse Schwäche nach der Injection; das Thier liegt auf der Seite, erholt sich nach einigen Stunden, wird aber nach 10 Stunden wieder matt. Grosser Durst. Eiweiss im Urin. Durchfälle treten auf, unter hochgradiger Prostration erfolgt am fünften Tage der Tod.

Durchfälle zeigen in der ganzen Zeit keine Blutbeimengungen.

Die Section bot genau denselben Befund wie im Versuch 12, weshalb ich von einer Schilderung abstehe.

Versuch 14.

Hund von 7200 g erhält 5,0 g Ol. Rapae-Solvin intravenös (0,7 resp. 0,39 pro Kilo Thier). Beobachtungsdauer 14 Tage. Nichts Krankhaftes am Thiere wahrnehmbar.

Versuch 15.

Hund von 8100 g erhält 4,9 g Rüböl-Solvin intravenös (0,6 resp. 0,34 pro Kilo Thier). Das Thier bleibt 10 Tage in Beobachtung und zeigt in der ganzen Zeit keinerlei krankhafte Erscheinungen.

Vom Rüböl-Solvin werden also noch grössere Mengen vertragen als von den drei anderen untersuchten Solvinpräparaten. 0,34, selbst 0,39 g pro Kilo Thier liessen trotz 14-tägiger Beobachtungszeit nichts Krankhaftes an den Thieren constatiren. Eine Dosis von 0,4 pro Kilo tödtete einen Hund in 5 Tagen, eine solche von 0,46 in 10 Stunden.

Die auch bei diesen Versuchen beobachtete Entzündung des Gastrointestinaltractus war eine sehr geringe im Verhältnisse zu der durch die anderen Solvinpräparate hervorgebrachten. Dementsprechend war auch im Verlaufe der Vergiftung nie blutiger Durchfall aufgetreten.

Fassen wir noch einmal kurz die pathologisch-anatomischen Befunde bei den durch intravenöse Beibringung der Solvinpräparate hervorgebrachten Vergiftungen zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Alle vier Solvinpräparate machen an Hunden eine Entzündung des Gastrointestinaltractus, die nur beim Rüböl-Solvin eine leichte, bei den anderen aber eine schwere hämorrhagische ist. Zugleich veranlassen alle Präparate eine mehr oder minder hochgradige Blutdissolution. Die Nieren zeigen mikroskopisch die Erscheinungen einer acuten parenchymatösen Nephritis. Die Milz zeigt einen vermehrten Blutgehalt, in einem Falle wurde ein sehr vermehrter Eisengehalt constatirt, wohl durch den Untergang zahlreicher rother Blutkörperchen bedingt. Die Leber ist blutreich, bietet mikroskopisch nichts Auffälliges; nur war in einem Falle der Eisengehalt nach mikrochemischer Schätzung ebenfalls vermehrt.

In den Lungen finden sich manchmal luftleere Stellen im Gewebe und einzelne Ecchymosen. Das Herz steht gewöhnlich in Diastole und ist meist durch flüssiges, theilweise lackfarbenes Blut ausgedehnt, welches auch die Klappen imbibirt.

In der Giftigkeit für Hunde folgen aufeinander absteigend:

1. Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs,	von dem	0,075 g	wasserfreie Substanz pro Kilo Thier noch eben vertragen wurde.
2. Oelsäure-Solvin von Kirchmann,	„ „	0,140 g	
3. Ricinusöl-Solvin von Kirchmann,	„ „	0,210 g	
4. Rüböl-Solvin von Kirchmann,	„ „	0,390 g	

IV. Wirkung der Solvinpräparate auf den Blutdruck.

Schon früher, bei Gelegenheit der Versuche mit intravenösen Injectionen an Hunden wurde ausgeführt, dass wenigstens bei dieser Thierspecies weder am Pulse, noch an der Respiration sich äusserlich sichtbare Alterationen nachweisen liessen. Nichtsdestoweniger wurde dieser Punkt noch in besonderen Versuchen genauer geprüft. Dabei liess sich weder durch kleine noch grössere Solvindosen irgend eine Einwirkung auf das vasomotorische oder das Respirationscentrum constatiren. Puls, Blutdruck und Respiration wurden durch intravenöse Injection von Oelsäure-Solvin während der ganzen Beobachtungszeit von fast einer Stunde in keiner Weise beeinflusst.

Tabelle V zu Versuch 16.

Zeit	Menge der Injection	Nr. der Injection	Puls	Blutdruck	Respiration	Bemerkungen
11 h. 46 m.	—		150	ca. 140	20	
47 „	—		140	„ 136		
48 „	—		134	„ 130		
49 „	—		140	„ 140		
50 „	—		136	„ 150		
51 „	—		138	„ 148	20	
53 „	1,4	1	140	„ 150		
54 „	—		140	„ 150		
56 „	—		140	130—150		
12 h. — „	1,4	2	138	140—150	20	
2 „	—		142	140—150		
3 „	—		146	140—150		
6 „	1,4	3	146	140—150		
8 „	—		136	140—150	22	
9 „	—		144	150—156		
12 „	1,4	4	146	136—142		
14 „	—		146	140—144		
15 „	—		144	140—144		
16 „	1,4	5	140	140—144		
18 „	—		146	136—140	20	
20 „	1,4	6	148	140—144		
21 „	—		144	140—146		
23 „	1,4	7	144	130—142	20	
24 „	—		140	140—144		
25 „	—		138	136—140	22	
27 „	1,4	8	140	136—142		
30 „	—		140	136—140	20	
32 „	0,8	9	140	136—142		
33 „	—		140	136—140	20	

Thier zeigt keine Allgemeinsymptome

Der Versuch wurde in der gewöhnlichen Weise gemacht, dass die rechte Carotis eines Hundes (11500 g schwer) freigelegt und eine

Canüle eingeführt wurde, welche durch eine mit einem Gemisch aus Natriumbicarbonat- und Natriumcarbonatlösung gefüllte Bleiröhre mit einem Quecksilber-Manometer in Verbindung stand. Die Schwankungen im Blutdruck wurden an einer Scala abgelesen und beziehen sich auf mm Quecksilber. In die gleichfalls freigelegte Vena jugularis dextra wurde in verschiedenen Zwischenräumen Oelsäure-Solvin (62,82% Wasser enthaltend), im Ganzen 12,0 g = 4,46 des wasserfreien Präparates, injicirt.

Der Hund wird, nachdem die Canülen entfernt und die Wunden vernäht worden sind, weiter beobachtet. Zunächst erscheint er noch ziemlich normal; aber schon in den nächsten Stunden stellt sich hochgradige Mattigkeit ein, es treten Durchfälle auf, die aber nicht blutig sind. Die Section ergibt einen Befund, der im Wesentlichen mit dem im Versuche 4 und 5 beschriebenen übereinstimmt. Es fehlte nur der blutige Inhalt im Gastrointestinaltractus.

Den Solvinpräparaten kommt somit selbst in tödtlichen Dosen bei Hunden keine unmittelbare Einwirkung auf das vasomotorische Centrum oder die peripheren Vasomotoren zu, obwohl später sich die hochgradigsten vasomotorischen Störungen einstellen. Dies erinnert ausserordentlich an die Vergiftung mit Quillajasäure, Sapotoxin etc., wo ganz derselbe Fall vorliegt.

V. Wirkung der Solvinpräparate bei localer Application.

1. Wirkung auf die Schleimhaut des Auges und Mundes.

Gelegentlich der Eigenschaften der Solvinpräparate wurde schon erwähnt, dass denselben auch in verdünnten Lösungen ein recht unangenehmer, bitterer, zusammenziehender, kratzender Geschmack zukommt, der einige Minuten anhält und zu lebhaftem Räuspern und Speien Veranlassung gibt. Dies ähnelt im hohen Grade dem Verhalten der Stoffe der Sapotoxingruppe. Alle 4 Solvinpräparate zeigen darin gleiche Eigenschaften, was ich durch Versuche an mir selbst bestätigen kann. Ob man sie wie die Quillajarinde in dieser Richtung therapeutisch verwerthen kann, wurde nicht untersucht.

Werden einige Tropfen einer concentrirten Solvinlösung in den Conjunctivalsack eines Thieres (Katze) gebracht, so wurden die Lider sofort spontan geschlossen, und zugleich tritt durch den sensiblen Reiz eine Veränderung der Pupille ein, die jedoch nur vorübergehend ist. In den nächsten Stunden producirt die Conjunctiva ein reichliches wässriges Secret. Die Schleimhaut der Conjunctiva zeigt eine gleichmässige Röthung, die immer mehr an Intensität zunimmt. Bald tritt eine Schwellung der Conjunctiva ein, so dass die Thiere die Augen geschlossen halten. Aus der Lidspalte quillt ein reichliches Secret hervor, welches Anfangs dünnflüssig, später aber gelblich trübe ist und einzelne Flocken enthält, und schliesslich rein eiterig wird. Das Oeffnen der Lidspalte gelingt nur schwer. Nach Abspülen des Secrets überzeugt man sich, dass auch die Hornhaut in Form oberflächlicher Epithelverluste mit afficirt ist. Die Pupille ist dabei eng

und reagirt nicht. Das ganze Verhalten ähnelt auffallend dem nach Einträufelung von quillajasaurem Natron.

Natürlich zeigt die andere Conjunctiva, auf welche kein Solvin eingewirkt hatte, ein ganz normales Verhalten.

Genauere Studien über den Verlauf dieser Conjunctivalaffection sind nicht angestellt worden. Immerhin muss die Möglichkeit, dass es auch wie bei der Quillajasäure zur Ausbildung wirklicher Leukome kommen kann, nicht in Abrede gestellt werden. Diese Versuche sind mit dem Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs in Substanz (24,7% Wasser enthaltend) und einer ca. 20%igen Lösung des Ricinusöl-Solvin Kirchmann angestellt worden. Dass den anderen Präparaten dieselben Wirkungen zukommen, glaube ich wohl annehmen zu können.

Stark verdünnte Lösungen aller Präparate machen nur eine kurzdauernde Hyperämie, ohne dass es zu einer eigentlichen eiterigen Conjunctivitis kommt.

Werden Stückchen der Rachenschleimhaut von Fröschen, deren Zellen Flimmerbewegungen zeigen, mit 1—2%igen Solvinlösungen zusammengebracht und unter dem Mikroskop beobachtet, so findet man, dass die Flimmerbewegungen sehr bald verlangsamt werden und nach 15 resp. 8 Minuten schliesslich ganz aufhören, und dass auch nach Abspülung mit physiol. Kochsalzlösung keine Erholung eintritt. In physiol. Kochsalzlösung ohne Solvin liegend, zeigten Flimmerzellen durch mehrere Stunden die lebhaftesten Bewegungen. In dieser Beziehung gleicht also Solvin nach Wagner[1]) dem Sublimat, Phenol, der Quillajasäure und dem Chininum muriaticum, welche alle die Flimmerbewegung schnell aufheben. Die Solvine sind danach für die Schleimhäute und deren isolirte Zellen Protoplasmagifte.

2. Wirkung bei stomachaler Application.

Da Injectionen der Solvinpräparate direct ins Blut lebhafte Vergiftungserscheinungen hervorriefen, lag es nahe, ähnliche Erscheinungen auch nach Injectionen in den Magen zu vermuthen. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass die verschiedenen Präparate immer im Verhältnisse 1 : 4 in Wasser gelöst, mit Hülfe einer Schlundsonde den Thieren in den Magen gebracht wurden.

Versuch 17.

Ein Hund von 7500 g erhält 2,0 g wasserhaltiges Ricinus-Solvin Müller-Jacobs in den Magen per Schlundsonde. Der Hund bleibt munter, kein Erbrechen, kein Durchfall, auch sonst keine Allgemeinerscheinungen in den nächsten Tagen nachzuweisen.

Derselbe Hund erhält nach einigen Tagen 10,0 g desselben Ricinus-Solvins in den Magen. Erbrechen sofort nach der Injection. Nach demselben ist der Hund munter, frisst mit gutem Appetit.

---

[1]) Wagner, P., Beitrag zur Toxicologie des aus den Knollen von Aconitum Napellus dargestellten reinen Alkaloids Aconitum crystallisatum purum und seiner Zersetzungsproducte. Inaug.-Diss. Dorpat 1887.

Auch mehrere Male hinter einander in ½stündigen Pausen gegebene Mengen von 2,0 g Ol. Ricini-Solvin Müller-Jacobs rufen, nachdem ca. 8,0 in den Magen injicirt worden sind, Erbrechen hervor. Sonst keine krankhaften Erscheinungen in den nächsten Tagen sichtbar.

Versuch 18.

Ein Kaninchen von 2500 g erhält 2,5 g von demselben Ricinus-Solvin in den Magen. Kein Durchfall, keine Allgemeinerscheinungen. Dasselbe Thier erhält nach einigen Tagen 15,0 von demselben Ricinus-Solvin Müller-Jacobs innerhalb einiger Stunden in den Magen. Nach ca. 5 Stunden ist das Thier deutlich unwohl, frisst nicht, verkriecht sich in einen stillen Winkel. Zugleich Auftreten von Durchfällen, doch ohne Blutbeimengungen. Die Respiration und die Herzthätigkeit wird sehr beschleunigt, und unter hochgradiger Mattigkeit erfolgt der Tod nach 30 Stunden.

Die sofort ausgeführte Section ergibt, dass die Därme schon äusserlich stark geröthet sind. Nach Aufschneiden des Magens erscheint dessen Schleimhaut im Bereiche der Cardia stark geröthet, geschwellt, trübe und lässt sich an einzelnen Stellen ohne Weiteres in grossen Stücken ablösen. An einigen Stellen finden sich im Magen kleine, etwa linsengrosse dunkle Ulcerationen (wahrscheinlich älteren Datums).

Dünndarm in toto stark geröthet, Schleimhaut geschwellt, trübe, zeigt starke Gefässinjection bis in die feinsten Verzweigungen hinein. Keine Ecchymosen. Inhalt des Dünndarms flüssiger, nicht blutiger Koth. Dickdarm stark von flüssigen Massen ausgedehnt. Stärkere Gefässinjection nur auf der Höhe der Falten.

Leber, Nieren, Milz blutreich.

Lungen und Herz normal, im letzteren rechts einige Blutgerinnsel.

Versuch 19.

Ein Kaninchen von 1300 g erhält Morgens 7,7 g von demselben Ricinus-Solvin Müller-Jacobs in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch bis zum nächsten Tage (24 Stunden), wo es abermals 7,5 g erhält. Ungefähr 2 Stunden darauf tritt Durchfall auf, das Thier wird sehr matt, liegt auf der Seite und nach 36 Stunden erfolgt der Tod.

Die **Section** ergibt im Allgemeinen denselben Befund wie im Versuch 18, nur fehlen die Ulcerationen im Magen.

Versuch 20.

Kaninchen von 1200 g erhält 1,5 Ricinusöl-Solvin Kirchmann (wasserhaltiges) in den Magen und bleibt bei einer durch 6 Tage fortgesetzten Beobachtung gesund. Am 7. Tage erhält dasselbe Thier 5,0 derselben Substanz in den Magen. Bald nach der Injection wird das Thier matt, bekommt profuse Durchfälle, unter denen nach 15 Stunden der Tod erfolgt.

Section. Dünndärme in toto stark geröthet, der Dickdarm nur

in seinem oberen Theile. Beim Aufschneiden des Magens zeigt derselbe dickbreiigen Inhalt, die Schleimhaut erscheint im Bereiche des Pylorus blass, im Bereiche der Cardia stark geröthet, geschwellt, getrübt; keine Ecchymosen, keine Ulcera.

Beim Aufschneiden des Dünndarms zeigt derselbe reichlichen flüssigen, nicht blutig gefärbten Koth. Die Gefässe der Schleimhaut sind bis in die feineren und feinsten Verzweigungen stark injicirt. Keine Ecchymosen. Im oberen Theile des Dickdarms stärkere Gefässfüllung; flüssiger Koth in demselben, ohne Blut.

Leber, Milz, Nieren blutreich.

Herz in Diastole, enthält beiderseits einzelne Gerinnsel.

Lungen zeigen nichts Pathologisches.

Versuch 21.

Kaninchen, 2100 g schwer, erhält Morgens 5,0 Ricinus-Solvin Kirchmann in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch den Tag über. Am Abend erhält es abermals 5,0 Substanz in den Magen. Im Verlaufe der Nacht stellen sich Durchfälle ein (nicht blutig). Kurz vor dem Tode ist die Athmung sehr beschleunigt, wird aber dann in der Weise verändert, dass auf 12—13 oberflächliche Inspirationen und Exspirationen eine tiefe Inspiration folgt. Dieses Athmen hielt ungefähr 1 Stunde an. Das Thier lebte im Ganzen 36 Stunden.

Die **Section** bot genau den gleichen Befund wie im vorigen Versuche.

Versuch 22.

Ein Kaninchen von 1900 g erhält Morgens 5,0 wasserhaltiges Rüböl-Solvin in den Magen. Das Thier zeigt im Verlauf des ganzen Tages nichts Krankhaftes. Am nächsten Tage wurden abermals 5,0 in den Magen gebracht. Auch diese Dosis wurde ohne eine Reaction ertragen. Am 3. Tage erhielt das Thier zum 3. Male 5,0 derselben Substanz in den Magen. Das Thier bleibt 11 Tage in Beobachtung und zeigt in der ganzen Zeit keine pathologischen Erscheinungen.

Versuch 23.

Hase von 1400 g erhält 5,0 von demselben Rüböl-Solvin in den Magen. Schon nach 2 Stunden treten Durchfälle auf, die bis zum Tode, der nach 10 Stunden erfolgt, andauern.

Section. Magen und Darm zeigen schon äusserlich starke Gefässinjection. Peritoneum parietale stark roth gefärbt (Gefässinjection). Magenschleimhaut blutroth, stellenweise in grösseren Stücken sich ablösend.

Dünndarm zeigt schwächere Gefässinjection als der Magen. Inhalt des ganzen Darmes flüssig.

Dickdarm zeigt nichts Abnormes.

Leber, Milz, Nieren blutleer.

An Herz und Lungen findet sich nichts Auffälliges.

Versuch 24.

Kaninchen von 1800 g erhält 2,0 wasserhaltiges Oelsäure-Solvin in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch in den nächsten Tagen. Nach einigen Tagen erhält dasselbe Thier 4,7 von demselben Oelsäure-Solvin in den Magen. Schon nach 2 Stunden stellen sich Durchfälle ein und nach 12 Stunden erfolgt unter hochgradiger Schwäche und Mattigkeit der Tod.

Section. Magenschleimhaut im Bereiche der Cardia lebhaft entzündet. Mesenterialgefässe stark gefüllt bis in die feinsten Verzweigungen. Dünndarmschleimhaut zeigt nur schwache Gefässinjection, nach unten zu abnehmend. Darminhalt in Dünn- und Dickdarm flüssig. Leber, Nieren, Milz blutreich.

An den Lungen und am Herzen nichts Besonderes.

Versuch 25.

Ein Hase von 2100 g erhält im Verlaufe von 4 Tagen 15,2 g von demselben Oelsäure-Solvin (3,8 pro die) in den Magen. Erst am 4. Tage stellen sich Durchfälle ein. Der Tod erfolgt am 7. Tage.

Section. Befund stimmt ganz genau mit dem soeben geschilderten überein.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass von Hunden per os von den Solvinpräparaten kleine Dosen ganz ohne Reaction vertragen werden, grössere Dosen von 1,0 g wasserfreie Substanz pro Kilo Thier rufen regelmässig Erbrechen hervor, bleiben aber im Uebrigen wirkungslos. Das Erbrechen ist wohl rein reflectorisch durch die von dem Gift bedingte Reizung der sensiblen Magennerven durch die Substanzen bedingt. Verdünnung der Substanz mit Wasser beseitigt es nicht.

Versuche an Thieren, die naturgemäss nicht erbrechen können, d.h. an Kaninchen und Hasen, liessen dagegen bei der Application per os schwere Allgemeinerscheinungen wahrnehmen.

In kleinen Dosen von ca. 0,5 wasserfreier Substanz pro Kilo Thier rufen die Solvinpräparate an Hasen und Kaninchen keinerlei Störungen im Wohlbefinden der Thiere hervor (Versuche 18, 20, 22 und 24). Vom Rüböl-Solvin wurden sogar in einem Falle von einem kräftigen Kaninchen 3 Tage hinter einander gereichte Dosen von 1,3 g wasserfrei gerechnete Substanz pro Kilo Thier ohne Reaction vertragen (Versuch 22). Das Thier blieb munter und frass mit gewöhnlichem Appetit.

Grössere Dosen, die übrigens bei den einzelnen Präparaten verschieden gross ausfielen, gaben zu schweren Allgemeinerscheinungen Veranlassung.

Die krankhaften Erscheinungen waren bei allen Thieren die gleichen. Nur in den ersten Stunden zeigten die Thiere nichts Pathologisches, sondern hüpften munter im Zimmer umher. Dann stellte sich Mattigkeit ein, die Thiere verkrochen sich in einen stillen Winkel. Zugleich traten profuse Diarrhöen auf, die jedoch niemals blutige Beimengungen zeigten. Unter Zunahme dieser Erscheinungen trat

dann unter hochgradiger Prostration der Tod ein. 1 Mal wurde vor dem Tode eines Kaninchens eine merkwürdige Alteration der Respiration beobachtet, die eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Cheyne-Stokes'schen Respirationsphänomen hatte (Versuch 21). Trotzdem ich bei den übrigen Versuchen darauf achtete, wurde obige Erscheinung nicht wieder constatirt.

Was die Giftigkeit der einzelnen Präparate anlangt, so scheint der Füllungszustand des Magens von grösstem Einflusse zu sein. Wenigstens kann ich mir es nur so erklären, dass, auf wasserfreie Substanzen berechnet, beim Oelsäure-Solvin einmal 0,9 pro Kilo in 12 Stunden, ein anderes Mal aber 2,7 pro Kilo erst in 7 Tagen letal wirkten. Derselbe Factor erklärt, dass vom Kirchmann'schen Ricinus-Solvin 2,2 pro Kilo in 15 Stunden, 2,5 pro Kilo aber erst in 36 Stunden tödteten, und vom Müller-Jacobs'schen 4,5 pro Kilo in 30 Stunden und 8,2 pro Kilo erst in 36 Stunden. Er macht es endlich auch verständlich, dass vom Rüböl-Solvin 2,7 pro Kilo, innerhalb 3 Tagen beigebracht, gar keine Wirkung hatten, während 1,3 g binnen 10 Stunden den Tod herbeiführten. Wir wissen ganz Aehnliches von den Saponinsubstanzen, z. B. vom Kornradengift, welches einmal in sehr grosser Dose vertragen wird, ein anderes Mal aber in viel kleinerer unsere Hausthiere tödtet. Wahrscheinlich spielen auch zufällige kleine Erosionen der Schleimhaut des Intestinaltractus bei der Resorption der Solvine wie der Gifte der Sapotoxingruppe eine grosse Rolle. Jedenfalls habe ich aber erwiesen, dass auch per os applicirt alle vier Solvine tödtlich wirken können.

Was den Sectionsbefund angeht, so war derselbe bei allen 4 Präparaten ein gleicher. Im Wesentlichen handelt es sich um eine den Aetzgiften ähnliche Entzündung des Magens, was wohl zumeist auf die localreizenden Eigenschaften der Solvinpräparate zurückzuführen sein wird. Die Schleimhaut des cardialen Theiles zeigte in allen Fällen eine gleichmässige Röthung und Schwellung mit Trübung des Epithels. Am Darmtractus zeigte sich nur eine stärkere Füllung der Mesenterialgefässe und der Schleimhautgefässe bis in die feinsten Verzweigungen hinein. Auch die parenchymatösen Organe des Unterleibes zeigten Blutüberfüllung. Erscheinungen der Blutdissolution, wie sie sich wohl hätten einstellen müssen, wenn das Solvin in grösserer Menge ins Blut übergegangen wäre, habe ich nicht auftreten sehen.

Das Zugrundegehen der Thiere allein durch die Durchfälle erklären zu wollen, scheint wohl nicht ausreichend. Es muss vielmehr auch eine Alteration des Centralnervensystems durch die Solvine angenommen werden, wodurch eine Lähmung desselben bewirkt wurde. Eine Stütze hat diese Ansicht noch in der Lecithin-lösenden Eigenschaft der Solvine.

Von den Solvinpräparaten werden demnach kleine Mengen vom Verdauungstractus unbeschadet vertragen. Wahrscheinlich werden dieselben verdaut. Grössere Mengen werden von Thieren, die erbrechen können, erbrochen, und es kommt so zu keinen Allgemeinerscheinungen. Bei Thieren, die nicht erbrechen können, wirken grössere Mengen in-

tensiv giftig, indem profuse Durchfälle auftreten, unter denen auch der Tod erfolgt.

Eine innerliche Darreichung der Solvinpräparate in grösseren Dosen erscheint demnach beim Menschen trotz der gegentheiligen Angaben der amerikanischen Presse nicht räthlich. Jedenfalls würde man dieselben Vorsichtsmassregeln wie beim Gebrauch des Quillajainfuses zu beobachten haben.

3. Wirkung der Solvinpräparate auf die Haut.

a) Versuche mit Dialysenapparaten.

Nachdem schon Müller-Jacobs die auffällige Thatsache angeführt, dass Solvin sehr leicht durch Membranen diffundirt, dabei sogar im Stande ist, schwer diffundirende Stoffe, wenn dieselben nur in Solvin gelöst sind, mit grosser Schnelligkeit mit durch die Membranen durchzubringen, habe ich diese Versuche wiederholt und dieselben bestätigen können.

Bevor ich die Versuche über Wirkung der Solvine auf die Haut berichte, will ich einige vergleichende osmotische Versuche mit wasserhaltigen Liebreich'schen Lanolinsalben, sowie mit Vaselin-, Adeps- und Solvinsalben[1]) an Pergamentpapier, thierischer Blase und Hautstücken anführen.

Die Versuche wurden mit 10%igen Ferrocyankalium-Salben angestellt, welche theils Solvin, theils Lanolin, theils Vaselin, theils Adeps zu Grundsubstanzen hatten.

1. Zur ersten Versuchsreihe wurden von diesen Salben je 5,0 g in gut schliessende Dialysenpapierschläuche (15 cm lange Stücke; die Peripherie des Schlauches betrug 10 cm) gebracht, und nachdem beide Enden des Schlauches um einen breiten Kork gebunden waren, gegen 50 ccm Aq. dest. zur Endosmose aufgestellt, wobei der Kork und die beiden Schlauchenden aus dem Wasser herausragten und nur ein 9 cm langes Stück des Schlauches mit einer Knickung in das Wasser tauchte.

Hierbei fand sich, dass nach 20 Minuten die Dialysenflüssigkeit der Solvinsalbe mit verdünnter Eisenchloridlösung einen tiefblauen Niederschlag entstehen liess; bei der Vaselinsalbe trat um diese Zeit durch Eisenchlorid eine weniger intensive blaue Färbung ein, bei der Adepssalbe war sie hellgrün, während bei der Lanolinsalbe die Reaction vollständig negativ ausfiel. Erst nach 7 Stunden wird bei der Lanolinsalbe durch Eisenchlorid eine leicht hellgrüne Färbung sichtbar, und auch nach 24 Stunden sind nur Spuren diffundirten Ferrocyankaliums nachzuweisen.

Am schnellsten gelangte also in diesen Versuchen das Ferrocyankalium der Solvinsalbe zur Osmose, nächstdem das der Vaselinsalbe und Adepssalbe, am spätesten das der Lanolinsalbe.

---

[1]) Wo nichts anderes gesagt ist, wurde immer das Präparat von Müller-Jacobs genommen.

Dass es sich hier nicht um Zufall handeln könne, zeigte eine Wiederholung dieser Versuche mit 2,5 g Salbe, die genau dieselben Verhältnisse darbot, nur dass das Auftreten der Reaction entsprechend später erfolgte. Auch im Brüteschrank fiel das Experiment in gleichem Sinne aus.

2. Ausser diesen Versuchen mit Dialysenpapierschläuchen wurden auch Bechergläser, die ihres Bodens beraubt und mit Pergamentpapier abgebunden waren, zu osmotischen Versuchen mit den oben genannten Substanzen benutzt. Auch hier ergab sich das gleiche Endresultat wie oben.

3. In gleicher Weise wurden die Gläschen auch mit Harnblase eines soeben geschlachteten Thieres (Rind) abgebunden, wobei die nach innen gekehrte Mucosa mit der Salbe bestrichen wurde (2,0 g), die Serosa aber nach aussen kam und in physiologische ClNa-Lösung tauchte. Das Endresultat fiel hier ebenso aus wie oben, nur trat im Verhältnisse zum Pergamentpapier die Deutlichkeit der Berlinerblau-Reaction später ein. So war ein dunkelblauer Niederschlag mit Eisenchlorid erst nach 15 Stunden in der Dialysenflüssigkeit der Solvinsalbe nachzuweisen, obgleich schon 20 Minuten nach Beginn des Versuches eine hellblaue Färbung durch Eisenchlorid auftrat. Dementsprechend trat auch bei den anderen Salben die Reaction später ein.

4. Bei weiteren Versuchen mit Stücken thierischer Haut (von Kaninchen, Katzen, Hunden und Rindern) wurde ebenso verfahren wie bei den Versuchen mit Blase. Hier wurde nun die Thatsache registrirt, dass das Ferrocyankalium der Solvinsalbe in allen Fällen in der Dialysenflüssigkeit nachzuweisen war, nur je nach der Dicke des betreffenden Hautstückes in mehr oder weniger kurzer Zeit. Das Ferrocyankalium der übrigen Salben gelangte in der Zeit, welche wir zur Beobachtung bestimmten, d. h. 2—3mal 24 Stunden, nicht zur Osmose. Nur einige Male gelang es mir, durch Eindampfen der ganzen Dialysenflüssigkeit nach ca. 36 Stunden auch bei der Vaselinsalbe eine Grünfärbung durch Eisenchlorid zu erzielen.

5. Versuche mit Menschenhaut (einem eben amputirten Vorderarm entnommen) boten nichts Abweichendes von Nr. 4.

Solvinlösungen eignen sich also zur Dialyse gegen Wasser recht gut.

b) Versuche am lebenden Thiere.

Nachdem so für die todte Haut festgestellt worden ist, dass in Solvin gelöste Stoffe auch ohne Druck durch dieselbe zur Osmose gelangen, und zwar beträchtlich schneller, als bei Lösung in Vaselin, Adeps und Lanolin, kam es uns darauf an, das Verhalten der lebenden Haut gegenüber Solvinsalben zu untersuchen, wenn dieselben in die Haut verrieben würden. Zu diesen Versuchen wurden namentlich Albino-Ratten benutzt. Den Thieren wurden, nachdem dieselben in Rückenlage gefesselt waren, die zu untersuchenden Salben mit Hülfe eines Hornspatels in die vorher geschorene Brust- und Bauchhaut eingerieben. Schon vorher war festgestellt worden, dass Einreibungen von Solvin allein, selbst über Stunden lang fortgesetzt, gut

vertragen wurden. Einem afrikanischen Hunde[1]) wurden 4 Tage hintereinander täglich 15,0 g Solvin in die Haut verrieben. Dabei zeigte das Thier keinerlei pathologische Erscheinungen, hatte guten Appetit und war munter. Auch im Harn liess sich in dieser Zeit weder Eiweiss noch Blut nachweisen.

Durch einen Versuch an mir selbst konnte ich constatiren, dass 3 Tage hinter einander gemachte Einreibungen von je 10,0 Solvin in die Haut des Vorderarms ganz ohne nachtheilige Folgen blieben.

Zu den Salbeneinreibungen an Ratten wurden Substanzen benutzt, die zu den intensivsten Giften gehören, welche die Toxikologie kennt, nämlich krystallisirtes, sehr wirksames salpetersaures Aconitin (1%ige Salbe), Nicotin (2%ige Salbe), Strychnin (5%ige Salbe). Die Substanzen wurden in Solvin gelöst und in die Brust- und Bauchhaut der Thiere verrieben. Ich ging bei diesen Versuchen von der Voraussetzung aus, dass, selbst wenn minimale Mengen der wirksamen Substanzen zur Resorption gelangten, es bei der intensiven Giftigkeit derselben zu typischen Vergiftungserscheinungen kommen müsse. Ich fand jedoch, dass gar keine Allgemeinerscheinungen auftraten, die sich auf eine Wirkung der betreffenden Substanzen hätten zurückführen lassen. Die Thiere blieben vielmehr die ganze Zeit hindurch munter und reagirten wie normale gegen die Fesselung. Das Verreiben der Salben (10,0 g) wurde im Verlaufe einer halben Stunde vollzogen und darauf die Thiere in der erwähnten Stellung 5 Stunden gefesselt erhalten und beobachtet. Das Resultat war bei allen in Solvin gelösten Substanzen vollständig negativ, was bei den die Haut sogar an sich reizenden Körpern wie Nicotin und Aconitin besonders auffällig ist.

Ebenso negativ fiel ein mit einer Aconitin-Lanolin-Salbe (0,1:10,0) ausgeführter Versuch aus.

Ich versuchte ferner die Durchgängigkeit der Haut für einzelne der genannten starkwirkenden Gifte, welche auf die mit Solvin imprägnirte Haut applicirt wurden, mit Hülfe der kataphorischen Wirkung des elektrischen Stromes zu erhöhen, bekam aber selbst bei Anwendung sehr schmerzhafter Ströme ebenfalls absolut negative Resultate, solange die Haut nicht lädirt wurde.

Aus diesen übrigens recht mühsamen, oft wiederholten und mit peinlicher Gewissenhaftigkeit angestellten Versuchen folgt, dass das Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs für die äussere gesunde Haut des Menschen, des Hundes und der Ratte selbst bei viertägiger Einreibung keine schädlichen Einwirkungen besitzt. Prof. Kobert kann dasselbe für die von Kirchmann gelieferte Solvinseife bestätigen, mit welcher er sich Monate lang im Winter vielmals täglich die Hände gewaschen hat, ohne dass sie nur aufgesprungen oder rauh geworden wären. Natürlich darf man diese Resultate aber keineswegs unmittelbar als auch für wunde oder durch Krankheiten veränderte Haut als gültig ansehen.

Obige Versuche zeigen weiter, dass durch ganz frisch vom Körper entnommene Haut von Kaninchen, Katzen, Hunden,

---

[1]) Diese Hunderace ist nämlich haarlos und eignet sich daher zu Einreibungsversuchen vorzüglich.

Rindern und vom Menschen Solvinsalben selbst ohne Druck und ohne das mechanische Hülfsmittel des Reibens hindurchgehen. Aber man würde sehr irren, wenn man diese Versuche als auch für die noch mit dem lebenden Organismus in Verbindung stehende Haut übertragen würde. Hier ist die Resorption der Solvinsalben vielmehr gleich Null.

Vergleichen wir diese hier gefundene Thatsache mit den gegenwärtigen Lehren über die Hautresorption, so finden wir, dass dieselbe mit ihnen im besten Einklange steht. Der gegenwärtige Stand der Lehre über Hautresorption dürfte kurz folgender sein[1]). Eine von einer gesunden und mit intacter Epidermis versehene Haut ist völlig impermeabel für feste, flüssige oder in Flüssigkeiten gelöste Substanzen, wenn dieselben nicht chemisch, oder mechanisch, oder physiologisch eine Alteration des Horngewebes der Haut hervorrufen. Wo es sich aber um Veränderungen der Haut, resp. Fehlen der Hornschicht und Entzündungsvorgänge handelt, die auch durch mechanische Einwirkungen (Einreiben) künstlich zu Stande gebracht werden können, da kann es zu einer Resorption und specifischer medicamentöser Wirkung kommen. Eine Absorption aus Umschlägen oder Bädern von der intacten Haut ist bisher in keiner Weise begründet. Für gasförmige Substanzen muss dagegen eine Resorption durch die intacte Haut als bewiesen angesehen werden schon infolge der physiologisch constatirten Hautathmung. So ist z. B. der stricte Beweis für Kohlensäure und Schwefelwasserstoff erbracht worden. Dass zerstäubte Flüssigkeiten sich ähnlich verhalten sollen, wie gasförmige, ist nach Versuchen von Juhl und Maas wohl angenommen worden, jedoch hat eine unter allen Cautelen angestellte Wiederholung der Juhl'schen Versuche von Ritter unter Fleischer vollständig negative Resultate ergeben. Ferner gibt Juhl selbst zu, dass, wenn man eine Absorption auch annehme, dieselbe immerhin nur sehr minimal sei und sich jedenfalls therapeutisch nicht verwerthen lasse.

Sehen wir nun zu, ob wir die von uns gefundenen Thatsachen mit den soeben angeführten Lehren der Hautresorption in Einklang bringen können.

Der Unterschied im Verhalten der todten Haut zur lebendigen war, wie schon oben gesagt, ein sehr auffallender. Während die todte Haut ohne Weiteres, selbst ohne Druck, in Solvin gelöste Körper zur Osmose brachte, zeigte die lebende Haut nichts, was für eine Resorption spricht. Auch Fleischer kennt einen solchen Unterschied im Verhalten der lebenden und der todten Haut. Auffallend erscheint, dass Krause bei seinen endosmotischen Versuchen an isolirten Stücken thierischer Haut zu vollständig negativen Resultaten kam, während Roehrig positive Resultate erhielt und auch ich für Solvin und Vaselin vermischte Substanzen ein Durchtreten constatiren konnte. Die Versuche zeigen uns jedenfalls, dass man aus dem osmotischen Verhalten einer todten Haut nicht so ohne Weiteres auf das

[1]) Eine ausführliche Anführung der einschlägigen Literatur kann hier unmöglich gegeben werden, und beschränke ich mich daher auf die ausgezeichneten Untersuchungen von Krause, Roehrig, Fleischer, Joseph, Juhl und Maas.

einer lebenden schliessen darf. Sie zeigen uns ferner, dass man in Beurtheilung der kataphorischen Resorption nicht skeptisch genug sein kann.

Auffallend ist, wie wenig bisher vergleichende osmotische Versuche mit in den verschiedenen Salbengrundsubstanzen verriebenen Körpern angestellt worden sind. Meines Wissens ist Joerss[1]) der erste, der an thierischer Haut und Blase vergleichende Versuche über Salben aus Ung. Paraffini und Adeps anstellte. Er tritt gegen die Behauptung z. B. von W. H. Mielck[2]) auf, dass man Ung. Paraffini verwerfen solle, indem er zeigt, dass Jodkalium-Salbe mit Adeps als Grundsubstanz viel schwieriger zur Osmose gelange, als mit Ung. Paraffini. An Lebenden hat Joerss keine Versuche angestellt. In neuester Zeit hat Guttmann[3]) vergleichende Untersuchungen über Resorption aus Lanolin- und Adepssalben an Lebenden angestellt. Als wirksame Substanzen fungirten Jodkalium mit Jodum purum gemischt und salicylsaures Natron. Guttmann schloss auf eine Resorption, indem er die Substanzen im Harn nachwies. Er kommt zum Schluss, dass dem Lanolin jedenfalls kein Vorzug vor dem Adeps gebührt. Leider sind diese Versuche nicht unanfechtbar, da Jod flüchtig ist und so leicht durch die Respirationswege aufgenommen werden konnte. Auch findet Ritter, dass Jodkalium und salicylsaures Natron von einer intacten Haut überhaupt nicht resorbirt werden. Weitere vergleichende Untersuchungen habe ich nicht finden können.

Ich bin weit davon entfernt, aus meinen wenigen vergleichenden osmotischen Versuchen mit Salben aus Adeps, Vaselin, Lanolin und Solvin schon Schlüsse ziehen zu wollen, inwieweit der einen Salbengrundsubstanz ein Vorzug vor der anderen gebührt; aber ich hoffe zu weiteren Untersuchungen wenigstens den Anstoss gegeben zu haben. Vor sofortiger allzu energischer Anwendung des Solvins in der dermatologischen Praxis glaube ich dabei natürlich abrathen zu müssen, da demselben auf das Unterhautgewebe doch local reizende Eigenschaften zukommen. Dass Jodoform in Solvin gelöst als Verbandmaterial auf frische Wunden gebracht unschädlich gewesen ist (was in einem Briefe von Kirchmann wohl nach amerikanischen Mittheilungen berichtet wird), erscheint mir kaum verständlich. Jedenfalls bedarf es dringend der Bestätigung durch deutsche, für neue Mittel möglichst wenig voreingenommene Aerzte.

4. Wirkung auf den isolirten Muskel.

In diesen Versuchen, die an isolirten Froschmuskeln angestellt wurden, dienten die unter grösstmöglichster Schonung an ihren Insertionsstellen abpräparirten Musculi Sartorii, resp. Gastrocnemii. Die Muskeln wurden in Solvinlösungen verschiedener Concentration gebracht, während zur Controlle immer ein entsprechender Muskel in

---

[1]) Joerss, E., Archiv für Pharmacie. Dritte Reihe, Bd. **23**, 1885, p. 302.

[2]) Monatshefte für pract. Dermat. 1885, Nr. 1 und Nr. 13.

[3]) Guttmann, P., Zeitschrift für klin. Medicin. 1887, Heft 3.

physiologische Kochsalzlösung gethan wurde. Diesen letzteren, in physiologischer Kochsalzlösung befindlichen Muskeln kommt nämlich die Fähigkeit zu, mehrere Stunden lebensfähig zu bleiben und ihre Erregbarkeit gegenüber dem faradischen Strom zu bewahren. Die in Solvinlösungen befindlichen Muskeln dagegen sterben je nach der Concentration der Lösung in mehr oder weniger rascher Zeit ab, zugleich sinkt mehr und mehr die elektrische Erregbarkeit, bis schliesslich selbst bei über einander geschobenen Rollen des Du Bois'schen Schlittens und selbst directer Reizung keine Zuckung eintritt. Aeusserlich macht sich dieses Absterben schon dadurch kenntlich, dass der Muskel seine natürliche Färbung ändert und eine weissliche annimmt, und sich immer mehr und mehr verkürzt, in einzelnen Fällen sich förmlich aufrollt.

In einer 0,75%igen Lösung des nicht einmal wasserfrei gerechneten Ricinusöl-Solvins Müller-Jacobs starb ein M. Sartorius in 5 Minuten ab und reagirte dann nicht mehr auf die stärksten elektrischen Reize. Der Controllmuskel blieb mehrere Stunden hindurch lebensfähig. Im Beginne des Versuches hatten beide Muskeln eine gleiche elektrische Erregbarkeit gezeigt. In derselben Lösung starb ein M. Gastrocnemius in ca. 60 Minuten ab.

Ricinusöl-Solvin Kirchmann tödtet in 0,75%iger Lösung einen Sartorius in 4 Minuten, einen Gastrocnemius in ca. 40 Minuten. Für das wasserfrei gerechnete Präparat würde die Lösung nur 0,3%ig sein dürfen. In 0,5%iger Lösung starb ein Sartorius in 13 Minuten, ein Gastrocnemius in ca. 90 Minuten (wasserfrei 0,2%ig).

Ol. Rapae-Solvin tödtet in 0,5%iger Lösung einen Sartorius in ca. 20 Minuten, einen Gastrocnemius in 2 Stunden. Wasserfrei gerechnet bedeutet dies 0,2%ig.

Oelsäure-Solvin tödtet in 5,5%iger Lösung einen Sartorius in 16 Minuten, einen Gastrocnemius in ca. 2 Stunden. Wasserfrei gerechnet bedeutet dies 0,18%ig.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass allen vier Präparaten von Solvin eine starke Giftwirkung auf die quergestreifte Extremitätenmusculatur der Frösche zukommt, die sich in einer Functionseinstellung äussert. (Ob zur Verdünnung Wasser oder physiologische Kochsalzlösung genommen wurde, war gleichgültig.) In dieser Beziehung gleichen also die Solvine vollständig den Saponinsubstanzen.

Fertigt man sich von auf diese Weise abgestorbenen Muskeln Zupfpräparate an und untersucht sie mikroskopisch in ClNa-Lösung, so zeigt sich je nach der Dauer der Einwirkung der Giftsubstanzen eine verschieden hochgradige Veränderung. Ist der Muskel in etwa 10 Minuten abgestorben, so zeigt sich nur ein leichter Zerfall in der Richtung der Längsstreifung; von einer Querstreifung ist fast nichts zu sehen. Wo aber die Einwirkung eine längere gewesen, da findet man einen Zerfall nach allen Richtungen. In einzelnen Fällen hatten die Fasern keine scharfen Ränder mehr und boten durchweg ein körniges Aussehen. Da diese Versuche, oft wiederholt, stets dieselben Bilder ergaben, so geben sie damit den Beweis, dass durch die Einwirkung der Solvinpräparate auf die Muskeln des Frosches, wie durch die Saponinkörper, eine tiefgehende Structur-

veränderung bewirkt wird, die mit Abnahme resp. Verlust der Contractilität verbunden ist.

5. Wirkung auf periphere Nerven.

Es wurde an Fröschen der Nervus ischiadicus an seiner Austrittsstelle aus dem Rückenmarke mit möglichster Schonung frei präparirt, dort abgeschnitten und in Verbindung mit dem Unterschenkel belassen, nachdem der Oberschenkel kurz oberhalb des Kniegelenks durchtrennt worden war. Der eine Nervus ischiadicus wurde in ein Uhrschälchen mit Solvinlösung gethan, der andere kam in physiologische Kochsalzlösung. Vorher hatte man sich davon überzeugt, dass bei Reizung des Nerven beide Unterschenkel gleichmässig reagirten. Der in Solvinlösung liegende Nervus ischiadicus zeigte schon nach kurzer Zeit eine Abnahme der Erregbarkeit, bis auch schliesslich selbst bei übereinandergeschobenen Rollen des Du Bois'schen Schlittens keine Zuckung in dem zugehörigen Unterschenkel eintrat.

In einer 0,75%igen Ricinusöl-Solvinlösung (Kirchmann) blieb der N. ischiadicus 42 Minuten erregbar, in einer 0,5%igen Lösung ca. 3 Stunden. Nach dieser Zeit lösten selbst die stärksten Ströme keine Zuckungen in den zugehörigen Unterschenkeln aus. Die Controllpräparate zeigten nach dieser Zeit keine nennenswerthe Aenderung in der Zuckung des zugehörigen Schenkels im Verhältnisse zum Anfang des Versuches.

In ihrer Wirkungsweise auf die Nerven zeigten alle vier Substanzen ein gleiches Verhalten, bestehend in einer Aufhebung der Function desselben.

Wird ein Stück eines normalen N. ischiadicus vom Frosch zerzupft, mit einem Tropfen concentrirter Solvinlösung zusammengebracht und dann mikroskopisch untersucht, so tritt bald folgende Veränderung der Form auf. Der Axencylinder tritt deutlich hervor, ähnlich wie bei Behandlung des Nerven mit Osmiumsäure, doch nur für kurze Zeit, dann entstehen körnige Trübungen, Lücken im Axencylinder, und nach einigen Stunden ist nur noch wenig von den Structurelementen des Nerven zu erkennen. 0,5 und 1%ige Lösungen zeigen ein ähnliches Verhalten, nur dass die Erscheinungen langsamer auftreten.

Zur Deutung dieser Erscheinungen müsste das chemische Verhalten der einzelnen Bestandtheile der Nervenfasern zu den Solvinen genauer untersucht werden. Ich begnüge mich damit, das Factum der Zerstörung der Structurelemente des Nerven constatirt zu haben. Wäre der Nervenstamm nicht durch eine starke Scheide geschützt, so würden die Solvinlösungen ihn noch viel schneller abtödten.

6. Wirkung auf das isolirte Herz.

Die Versuche wurden am Williams'schen Apparate mit dem ausgeschnittenen Froschherzen gemacht, dessen Einrichtung ich wohl als bekannt voraussetzen darf. Zu erwähnen wäre nur, dass ich mich zur Durchströmungsflüssigkeit frischen Pferdeblutserums bediente, welches im Verhältnisse 1 : 4 mit 0,75%iger ClNa-Lösung versetzt

worden war. Serum wurde angewandt, weil den Solvinpräparaten Blutkörperchen-lösende Eigenschaften zukommen.

Nachdem die Herzthätigkeit eine gleichmässige geworden war, wurden Solvinlösungen zum Serum zugesetzt, so dass die Concentration eine verschiedene war. Die Herzthätigkeit wurde durch kleine Solvindosen nur um ein weniges abgeschwächt, sowohl was das Pulsvolum, als was die Pulsfrequenz anbetrifft. Bei grösseren Dosen zeigte das Herz keine eigentliche Systole mehr, die Contractionen wurden schwächer und folgten langsamer auf einander, bis schliesslich Herzstillstand in mässiger Diastole erfolgte. Selbst Auswaschen mit frischem Serum brachte das Herz nun nicht mehr zum Schlagen. Um zu entscheiden, ob es sich um Reizungs- oder Lähmungsstillstand des Herzens handle, wurde ein Tropfen einer 1%igen Atropinlösung aufs Herz geträufelt. Dadurch musste das Herzhemmungscentrum sehr bald gelähmt werden. Da aber in unseren Fällen das Herz trotzdem in Diastole stehen blieb, so folgt daraus, dass es sich hier um einen Lähmungsstillstand des Herzens handelt. Wahrscheinlich werden excitomotorische Ganglien und Herzmuskel ziemlich gleichzeitig gelähmt.

Je concentrirter die Solvinlösung war, desto rascher tritt im Allgemeinen ein Aufheben der Function des Herzens ein. Es kann zu Anfang auch eine Steigerung der Leistungsfähigkeit eintreten. Doch wurden durch Lösungen gleicher Concentration kleinere Froschherzen natürlich rascher abgetödtet als grössere. Daher verzichte ich darauf, genauere Angaben über maximale Dosen für das Froschherz zu machen. Ich habe einmal eine Functionseinstellung selbst bei einer Verdünnung von 1 : 60000 in relativ kurzer Zeit (ca. 24 Minuten) gesehen.

Tabelle VI, enthaltend die Protokolle zu den Durchströmungsversuchen am Williams'schen Apparate.

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
Versuch 1. Ricinusöl-Solvin Kirchmann.		
10 h. 48 m.	31	2
50 „	31	2
54 „	30	3
56 „	31	3,5
58 „	30	3,5
60 „	30	4
11 h. 4 „	Solvin 0,005 : 30 Ser.	
6 „	27	4
7 „	27	4
10 „	30	1
12 „	30	1
15 „	30	1
18 „	30	0
11 h. 20 m.	26	0
24 „	17	0
26 „	0	0
Versuch 2. Ricinusöl-Solvin Kirchmann.		
6 h. 20 m.	38	4
22 „	37	3,5
24 „	39	3
26 „	39	4,5
28 „	39	4
30 „	39	4
32 „	Solvin 0,0005 : 30 Ser.	
34 „	36	2,5
37 „	34	1,5

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
6 h. 40 m.	32	1
42 „	31	1
45 „	32	1
47 „	36	0,5
49 „	36	0
55 „	32	0
58 „	20	0
60 „	0	0

Versuch 3.
Ricinusöl-Solvin Kirchmann.

5 h. 5 m.	28	5
8 „	30	4,5
10 „	30	4
12 „	30	4
15 „	30	4
17 „	Solvin 0,001 : 30 Ser.	
19 „	31	7
21 „	33	6,5
22 „	33	6,5
24 „	32	6,5
29 „	33	6
31 „	34	6
34 „	34	5
36 „	36	4,5
39 „	20	2
41 „	0	0

Versuch 4.
Rüböl-Solvin.

5 h. 38 m.	26	1,5
40 „	26	1,5
42 „	28	1,5
44 „	28	2
47 „	28	2
50 „	30	2
52 „	30	1,5
55 „	30	1,5
57 „	31	1,5
59 „	31	1,5
	Solvin 0,005 : 30 Ser.	
6 h. 5 „	24	0,5
8 „	24	0
12 „	21	0
20 „	0	0

Versuch 5.
Rüböl-Solvin.

12 h. 20 m.	14	3
22 „	12	3,5
25 „	13	3,5
27 „	13	3,5
	Solvin 0,001 : 30 Ser.	
29 „	14	4
31 „	14	3,5

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
12 h. 33 m.	15	3,5
35 „	13	3
36 „	13	3
39 „	12	3
41 „	13	3
43 „	9	2,5
48 „	9	2,5
51 „	7	2
54 „	6	1,5
57 „	5	1,5
59 „	4	1
1 h. 0 „	3	0,5
2 „	0	0
	Frisches Serum durchgeleitet	
1 h. 10 m.	13	1
15 „	12	1
21 „	9	0
24 „	0	0

Versuch 6.
(sehr grosser Frosch).
Rüböl-Solvin.

11 h. 35 m.	32	4,5
37 „	32	4,5
39 „	32	4,5
42 „	32	4,5
	Solvin 0.001 : 30 Ser.	
47 „	28	4,5
50 „	28	4
52 „	28	4
55 „	26	4
57 „	25	4
59 „	22	3
12 h. 1 „	26	3,5
3 „	27	3,5
5 „	27	3,5
7 „	26	3
9 „	26	3
11 „	26	3
	Noch Solvin 0,001 zugefügt	
12 h. 15 m.	23	3
18 „	25	3
20 „	25	3
22 „	25	3
24 „	25	3
	Noch Solvin 0,001	
12 h. 28 m.	24	3
30 „	24	3
	Noch Solvin 0,002	
37 „	24	3
39 „	24	3
42 „	24	3
45 „	24	3
	Noch Solvin 0,005	
50 „	24	3
52 „	25	3

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
12 h. 54 m.	27	2,5
55 „	28	2,5
57 „	27	2,5
1 h. — „	27	2,5
2 „	27	2,5
Noch Solvin 0,005		
7 „	26	2,5
9 „	27	2,5
12 „	27	2,5
15 „	27	2,5
16 „	27	2,5
Noch Solvin 0,005		
20 „	26	2,5
22 „	27	2,5
25 „	27	2,5
Noch Solvin 0,005		
30 „	27	2,5
33 „	26	2,5
37 „	27	2,5
38 „	27	2,5
Noch Solvin 0,005		
40 „	21	1
42 „	18	0
44 „	10	0
46 „	6	0
49 „	0	0

Zeit	Pulse in der Minute	Blutmenge in ccm pro Minute
Versuch 7.		
Oelsäure-Solvin.		
10 h. 55 m.	25	5,5
58 „	32	5,5
60 „	32	5,5
11 h. 3 „	32	5,5
Solvin 0,01 : 30 Ser.		
7 „	32	5,5
9 „	32	5,5
11 „	32	5,5
12 „	32	5,5
Noch Solvin 0,01		
15 „	32	5,5
17 „	32	5,5
18 „	32	5,5
Noch Solvin 0,01		
20 „	32	5,5
23 „	32	5,5
Noch Solvin 0,03		
25 „	20	4
26 „	18	2.5
27 „	18	2
30 „	20	0
32 „	11	0
33 „	0	0

Der Grad der Verdünnung, bei dem noch ein Abtödten des Williams'schen Froschherzens erfolgte, betrug beim Ricinusöl-Solvin Kirchmann im Versuche a) 1 : 6000, b) 1 : 60000, c) 1 : 30000, beim Ol. Rapae-Solvin d) 1 : 6000, e) 1 : 30000, f) 1 : 400, beim Oelsäure-Solvin Versuch g) 1 : 500. Nach diesen Versuchen scheint dem Oelsäure-Solvin die geringste Giftigkeit zuzukommen, was vielleicht mit der S. 13 erwähnten chemischen Verschiedenheit von Ricinus-Solvin zusammenhängt. Nächstdem folgte das Rüböl-Solvin und als letztes und am intensivsten wirkendes Präparat das Ricinusöl-Solvin Kirchmann. Seite 14 ist erwähnt, dass Kobert auch für das Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs eine sehr starke Wirkung auf das Herz gefunden hatte. Doch haben diese Angaben nur relativen Werth, da die Versuche an verschieden grossen und noch dazu an Winterfröschen angestellt wurden. Daher sind wohl auch die Resultate, was die Zeit anbetrifft, in der das Absterben des Herzens erfolgte, so verschiedene, und schwanken im Allgemeinen zwischen 10 Minuten und 2 Stunden.

Mikroskopisch zeigten solche infolge der Durchströmung mit vergifteter Nährflüssigkeit abgestorbene Froschherzen eine hochgradige Zerstörung der feineren Structurelemente des Herzmuskels, ähnlich der durch Solvin an der quergestreiften Extremitätenmuskulatur bewirkten.

Versuche mit Freilegung des Herzens eines Frosches und directer Application von Solvinlösungen auf dasselbe führten auch zu Functions-

einstellung des Herzens. Doch erfolgt dieselbe, wie leicht erklärlich, bei der gleichen Dosis wie am Williams'schen Apparate später als bei diesem. Auch hier handelt es sich um einen Lähmungsstillstand des Herzens.

Es kommt also allen Solvinpräparaten, ähnlich wie dem Cyclamin und Sapotoxin, die Fähigkeit zu, excitomotorische Ganglien und Musculatur des Froschherzens ziemlich gleichzeitig zu lähmen, so dass es zu einer Functionseinstellung desselben kommt. Letztere ist mit einer pathologisch-histologisch nachweisbaren Veränderung des Herzmuskels verknüpft.

7. Wirkungen der Solvinpräparate auf isolirte Organe.

Die Versuche wurden an frisch herausgeschnittenen Nieren von Rindern angestellt nach den von Kobert[1]) und Thomson[2]) gemachten Angaben. Nachdem das Organ mit normalem Blute durchströmt und die Ausflussmenge in den einzelnen Minuten eine gleichmässige geworden war, wurde dem Blute die zu untersuchende Substanz zugesetzt und nun beobachtet, ob eine Beeinflussung der Ausflussmenge zu Stande kam oder nicht.

Versuch 1.

Niere, mit unverdünntem Blute desselben Thieres durchströmt.

Normales Blut.

1	Minute	25 ccm
2	„	26 „
3	„	30 „
4	„	29 „
5	„	30 „
6	„	29 „
7	„	29 „

Oelsäure-Solvin 0,63 + 200 Blut.

1	Minute	28 ccm
2	„	16 „
3	„	11 „
4	„	13 „

Wieder normales Blut statt des vergifteten.

1	Minute	15 ccm
2	„	15 „
3	„	19 „
4	„	24 „
5	„	27 „
6	„	34 „
7	Minuten	35 ccm
8	„	34 „

Oelsäure-Solvin 0,63 + 200 Blut.

1	Minute	29 ccm
2	„	11 „
3	„	10 „

Wieder normales Blut.

1	Minute	10 ccm
2	„	11 „
3	„	17 „
4	„	22 „
5	„	31 „
6	„	33 „

Oelsäure-Solvin 0,63 + 200 Blut.

1	Minute	25 ccm
2	„	8 „
3	„	9 „

Wieder normales Blut.

1	Minute	9 ccm
2	„	17 „
3	„	25 „
4	„	29 „
5	„	30 „
6	„	32 „
7	„	32 „

[1]) Archiv für exp. Pathol. und Pharmakol. 1886, Bd. **22**, p. 77.

[2]) Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

Versuch 2.

Niere, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1	Minute	98 ccm
2	„	110 „
3	„	120 „

Oelsäure-Solvin 1,0 + 200 Blut.

1	Minute	59 ccm
2	„	54 „
3	„	31 „
4	„	9 „

Wieder normales Blut.

1	Minute	8 ccm
2	„	13 „
3	„	14 „
4	„	10 „
5	„	9 „
6	„	9 „
7	„	11 „
8	„	11 „
9	„	11 „

Versuch 3.

Niere, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1	Minute	13 ccm
2	„	12 „
3	„	10 „
4	„	12 „
5	„	12 „
6	„	12 „

Oelsäure-Solvin 0,1 + 100 Blut.

1	Minute	21 ccm
2	„	17 „
3	„	16 „
4	„	14 „

Wieder normales Blut.

1	Minute	14 ccm
2	„	14 „
3	„	17 „
4	„	17 „
5	„	20 „
6	„	20 „
7	„	21 „

Oelsäure-Solvin 0,1 + 100 Blut.

1	Minute	22 ccm
2	„	20 „
3	„	16 „
4	Minuten	14 ccm
5	„	12 „

Wieder normales Blut.

1	Minute	13 ccm
2	„	13 „
3	„	17 „
4	„	18 „
5	„	19 „
6	„	20 „
7	„	21 „
8	„	20 „

Oelsäure-Solvin 0,1 + 300 Blut.

1	Minute	23 ccm
2	„	21 „
3	„	17 „
4	„	15 „
5	„	15 „

Wieder normales Blut.

1	Minute	13 ccm
2	„	15 „
3	„	15 „
4	„	18 „
5	„	20 „
6	„	19 „
7	„	22 „

Oelsäure-Solvin 0,1 : 900 Blut.

1	Minute	26 ccm
2	„	30 „
3	„	26 „

Wieder normales Blut.

1	Minute	22 ccm
2	„	23 „
3	„	25 „
4	„	27 „
5	„	25 „
6	„	20 „
7	„	21 „
8	„	21 „
9	„	20 „
10	„	20 „
11	„	19 „

Oelsäure-Solvin 0,1 : 1000 Blut.

1	Minute	20 ccm
2	„	52 „

Wieder normales Blut.

1	Minute	52 ccm
2	„	11 „
3	„	14 „
4	„	14 „
5	„	16 „
6	„	17 „
7	„	15 „

Aus den Versuchen 1 und 2 ist ersichtlich, dass bei einer Concentration des Giftes im Blute von 1 : 300 resp. 1 : 200 eine Abnahme der Strombreite erzielt wird, die auch durch darauffolgende Durchströmung mit normalem Blute nur im ersten Versuche wieder rückgängig gemacht werden konnte, während im zweiten Versuche dies nicht erreicht wurde.

In Versuch 3 sehen wir beim Einströmen der ersten Portionen des vergifteten Blutes (0,1 : 100) eine deutliche Erweiterung des Strombettes, dann eine Verengerung. Allmählig erfolgte eine Einstellung des Blutstromes auf 20 ccm pro Minute. Dieselbe Giftmenge, die vorher auf das noch ganz normale Organ erweiternd gewirkt hatte, machte bei einer erneuten Durchströmung eine deutliche Verengerung, die aber durch normales Blut wieder schwindet. Auch bei einer Concentration von 0,1 : 300 war noch eine verengernde Wirkung wahrnehmbar. Durchströmung mit normalem Blute schaffte, wenn auch langsam, wieder die früheren Verhältnisse. Bei einer Verdünnung von 0,1 : 900 erfolgte dagegen eine deutliche Verbreiterung des Stromes. Sogar eine Verdünnung von 0,1 : 1000 machte noch ebenfalls eine starke Verbreiterung, die sich durch normales Blut wieder beseitigen liess.

Das Resultat dieser Untersuchungen, welche sämmtlich bei einem constanten Blutdrucke von 110 mm Hg angestellt wurden, wäre somit folgendes: Durch wenig Solvin kommt es, wie beim Natron taurocholicum[1]), zu einer Erweiterung der Gefässe durch Abschwächung der Vitalität der Gefässganglien (d. h. der peripheren vasomotorischen Centren). Durch viel Solvin kommt es wie dort zu einer Verengerung der Gefässe durch Starre der abgetödteten Gefässwände.

VI. Wirkung der Solvinpräparate bei subcutaner Application.

Schon bei den intravenösen Injectionen war es mir aufgefallen, wie leicht an der Injectionsstelle Eiterungen auftraten, wenn auch nur wenige Tropfen der zu injicirenden Flüssigkeiten dabei ins Zellgewebe gelangten. Die Eiterungen waren in einzelnen Fällen so hochgradig, dass bei Injectionen in die Vena jugularis ext. eine dort am Halse aufgetretene Eiterung zu Senkungsabscessen Veranlassung gab, die schliesslich die Haut des Halses, der Brust und des Bauches unterminirte und damit natürlich eine Beobachtung der eigentlichen Solvinvergiftung unmöglich machte. Selbst peinlichste Sauberkeit bei den intravenösen Injectionen, ja Anwendung von Antisepticis, hinderten keineswegs immer das Auftreten einer Eiterung.

Trotzdem es unter solchen Umständen schon von vornherein wahrscheinlich war, dass auch bei Injectionen ins subcutane Zellgewebe Eiterungen auftreten würden, habe ich doch alle 4 Präparate noch genauer daraufhin untersucht. Auch musste ja untersucht werden, ob die bei Application ins Blut auftretenden typischen Vergiftungserscheinungen auch bei dieser Applicationsmethode zu Tage treten

[1]) Diese Institutsarbeiten Bd. 2, p. 130.

würden. Die Versuche wurden an Katzen und Ratten gemacht. Die Resultate waren dabei folgende: Es traten regelmässig bei allen 4 Präparaten, selbst wenn sie nur 3%ig angewandt wurden, bei subcutaner Injection ausgebreitete Eiterungen auf. Desinficiren der betreffenden Hautstelle, wo injicirt wurde, Desinfection der Pravaz'schen Spritze, Zusatz einiger Tropfen Sublimatlösung (1 pro mille) zur Injectionsflüssigkeit konnte das Auftreten einer Eiterung nicht hintanhalten. Allgemeinerscheinungen, wie sie bei intravenösen Injectionen vorkamen, traten hier niemals auf. Dies zwingt uns zu der Annahme, dass die Solvinpräparate vom Unterhautzellgewebe entweder nicht resorbirt werden oder nur in so geringen Mengen, dass es zu keinen nachweisbaren Störungen kommt. Sollten wirklich etwa grössere Mengen resorbirt werden, so müsste man annehmen, dass dieselben während der Circulation im Körper zerstört, resp. unschädlich gemacht werden. Dieses letztere ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da Injectionen ins Blut, wie wir gesehen haben, eminent giftig sind.

In der Nichtresorbirbarkeit vom Unterhautzellgewebe aus zeigt das Solvin mithin eine bemerkenswerthe Uebereinstimmung mit Senegin und Cyclamin.

Wie wir uns gegenüber der Frage nach der Entstehung der Eiterung stellen sollen, ist nicht ohne Weiteres zu sagen. Experimentell die Angelegenheit absolut sicher zur Entscheidung zu bringen, war mit den mir zu Gebote stehenden Mitteln unmöglich. Nachdem aber jetzt von mehreren Autoren, wie Scheuerlen, Grawitz und Anderen[1]) bewiesen worden ist, dass es auch ohne Einwirkung niederer Organismen zum Auftreten eitriger Phlegmonen (chronischer granulirender Entzündungen) kommen kann, war es wünschenswerth, das Solvin nach dieser Richtung hin genauer zu untersuchen. Prof. Kobert ist dieser Aufgabe insofern später nachgekommen, dass er mit Solvinlösungen, welche durch 6maliges Kochen an 6 aufeinander folgenden Tagen sterilisirt worden waren und auf Nährgelatine etc. keine Keime zur Entwicklung kommen liessen, unter Anwendung einer Koch'schen Ballonspritze unter Beobachtung aller Cautelen Injectionen machte und ebenfalls Phlegmonen an Katzen eintreten sah. Damit dürfte bewiesen sein, dass die Solvine zu denjenigen Substanzen gehören, welche Entzündung[2]) ohne Bacterien zu erregen im Stande sind. Auch in dieser Beziehung gleichen die Solvine höchst wahrscheinlich allen Körpern der Sapotoxingruppe.

Es bleibt noch zu bemerken, dass auch bei den sterilen subcutanen Injectionen keine Allgemeinerscheinungen auftraten.

Es liegt nahe, zu vermuthen, dass gerade deshalb, weil bei subcutaner Injection an Warmblütern von den Solvinen wenig oder gar nichts resorbirt wird, es ganz wie bei den

---

[1]) Eine gute Zusammenstellung aller hierher gehörigen Versuche siehe im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1889, Bd. **25**, Heft 5 und 6.

[2]) Im Sinne von Thoma ist hier ein Austreten von Plasma und Blutkörperchen (mehr weissen als rothen) aus den auffallend erweiterten kleinsten Gefässen gemeint.

Körpern der Saponingruppe durch den permanenten Reiz der die Umgebung abtödtenden Substanzen zu so heftigen localen Reizerscheinungen kommt.

Während nun bei Warmblütern nach subcutanen Injectionen von Solvin nie Allgemeinerscheinungen auftraten, zeigten sich solche bei Fröschen sehr deutlich. Auch darin wieder offenbart sich eine bemerkenswerthe Uebereinstimmung mit Senegin und Cyclamin.

Die Solvinpräparate wurden in verschiedener Concentration in den Rückenlymphsack von Fröschen injicirt. Sofort nach der Injection sind die Frösche äusserst unruhig, springen unter der Glasglocke einige Zeit (1—2 Minuten) unruhig umher, was wohl als Schmerzensäusserung aufgefasst werden kann, da ja den Solvinen, natürlich auch bei Fröschen, local-reizende Eigenschaften zukommen. Haben die Thiere sich beruhigt, so ist das Bild ein verschiedenes, je nachdem Dosen von 0,05—0,10 oder 0,01—0,05 injicirt worden sind. Im ersten Falle wird der Frosch bald apathisch, liegt auf dem Bauche, reagirt nur träge oder gar nicht auf äussere Reize. Selbst electrische Reize der einen Extremität rufen keine Abwehrbewegungen in der anderen hervor. Manchmal konnte man durch Reizung der Haut über dem Rückenmark doch noch Zuckungen in den Extremitäten auslösen. Meist geht aber die Vergiftung so rasch vor sich, dass selbst Reizung des freigelegten Rückenmarks keine Zuckung der Extremitäten hervorruft. Mit der Zunahme der Lähmung wird die Respiration auch oberflächlicher und sistirt schliesslich ganz. Das Herz ist in den meisten Fällen das ultimum moriens. Frösche von 30—40 g Gewicht leben bei Dosen von 0,05—0,10 g 1—10 Stunden. Bei kleineren Dosen zeigen die Thiere am ersten Tage kaum etwas Krankhaftes. Erst am nächsten Tage stellt sich dann Mattigkeit ein; bald treten auch Lähmungserscheinungen auf, und nach ca. 3—5 Tagen erfolgt der Tod der Thiere. Nach subcutaner Injection von 0,1 Ricinusöl-Solvin am Unterschenkel eines Frosches trat schon nach 15 Minuten eine deutliche Abnahme der Reflexe in der betreffenden Extremität auf, die schliesslich nach 40 Minuten in vollständigen Schwund derselben überging, worauf bald der Tod eintrat. Dosen von 0,05 liessen dasselbe constatiren.

Nach allem diesen gleicht das Solvin also auch darin den Saponinsubstanzen, dass bei localer Injection in eine Extremität diese zuerst abstirbt.

Die Resorption nach subcutaner Injection muss übrigens auch bei Fröschen nur eine beschränkte sein, da der dorsale Lymphsack selbst nach 3—4 Tagen noch theilweise Füllung zeigte. Eine Resorption ist aber jedenfalls vorhanden, da Allgemeinerscheinungen auftreten, welche sich im Schwunde der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen äussern. Es wird sich also um eine durch die Solvinpräparate hervorgerufene Lähmung des Gehirns und Rückenmarks der Frösche handeln. Reizerscheinungen von Seiten des Nervensystems, wie Krämpfe, habe ich nie auftreten sehen.

Der Sectionsbefund bei solchen nach subcutaner Injection von Solvin gestorbenen Fröschen war ziemlich negativ. Nur die in der

Nachbarschaft der Injectionsstelle belegenen Muskeln zeigten ähnliche Veränderungen wie die auf S. 44 beschriebenen.

VII. Wirkung der Solvinpräparate auf Darmparasiten.

Küchenmeister[1]) war wohl der erste, der Vergiftungsversuche an Darmparasiten anstellte. Die Thiere wurden bei einer Temperatur von 25° in verdünnte Hühnereiweisslösung gesetzt, worin sie sich mehrere Tage lebend erhielten. Zu dieser Lösung wurden nun verschiedene Anthelminthica zugesetzt und deren Einwirkung auf die Thiere beobachtet. Letztere Versuche sind aber nicht mit aller Exactheit ausgeführt, und ich will daher mich nicht weiter über dieselben verbreiten. Im Jahre 1883 gab Bunge[2]) in seiner Arbeit über das Sauerstoffbedürfniss der Darmparasiten eine Flüssigkeit an, in welcher sich diese Parasiten, z. B. Ascariden, Tage lang halten. Diese Flüssigkeit besteht aus einem Gemisch von 1,0 ClNa und 0,1 Na_2CO_3 auf 100,0 Wasser. Darin halten sich Ascariden lebend 7—10—14 Tage. Ausserdem fand Bunge, dass Darmparasiten im Verhältniss zu anderen Thieren ein äusserst minimes Sauerstoffbedürfniss haben. Eigentliche Vergiftungsversuche bietet die Bunge'sche Arbeit nicht.

Gelegentlich seiner Untersuchungen über das Pelletierin studirte W. v. Schröder[3]) die Einwirkung desselben auf Bandwürmer, wobei er sich der Bunge'schen Lösung bediente. Hierbei fand sich, dass Taenia serrata in einer Lösung von Pelletierin 1 : 10000 nach 5 Minuten bewegungslos wurde, aber in reiner Salzlösung wieder zum Leben gebracht werden konnte, während nach 10 Minuten die Thiere schon todt waren. Neue Untersuchungen von Schröder[4]) über Wirkung verschiedener Gifte auf Ascariden zeigen das auffallende Factum, dass letzteren Thieren gegen gewisse intensive Gifte, wie Coniin, Cyankalium, arsenigsaures Natron erstaunliche Toleranz zukommt. Am toxischsten wirkten Nicotin und Sublimat.

Hier möchte ich auch anführen, dass Santonin keineswegs ein Ascariden abtödtendes Mittel ist, wie schon ältere Versuche von Falk[5]), Neumann[6]) und neuere von Schröder zeigen, sondern dass, wie Schröder meint, Santonin ihnen nur den Aufenthalt im Darm verleidet. Die Ascariden verlassen selbst nach grossen Santoningaben lebend den Darm ihres Trägers, was man leicht durch Einsetzen derselben in erwärmte Bunge'sche Lösung nachweisen kann. Auch Francesco Coppola[7]) bestätigt diese Angaben und findet, dass durch

---

[1]) Archiv für physiol. Heilkunde, 1851, Bd. **10,** p. 680.
[2]) Zeitschr. für physiol. Chemie, 1883, Bd. **8,** p. 48.
[3]) Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. 1884, Bd. **18,** p. 394.
[4]) Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. 1885, Bd. **19,** p. 290.
[5]) Froriep's Notizen 1852, p. 341 und 381.
[6]) Forensisch-chemischer Nachweis des Santonins und sein Verhalten im Thierkörper. Inaug.-Dissert. Dorpat 1883.
[7]) Sull azione fisiologica di alcuni derivati della santonina e contributo allo studio della santonina. Lo Sperimentale. Luglio 1887, p. 35. Referirt in Virchow-Hirsch, Jahresb. Jahrg. **22,** I, p. 426 und in Fortschritte der Medicin 1887, p. 765.

Santoninzusatz zu Salzlösungen, in denen Ascariden liegen, letztere zu Tage lang andauernden rhythmischen convulsivischen Bewegungen gebracht werden. Coppola glaubt, dass diese Bewegungen die Ascariden unfähig machen, sich gegen den peristaltischen Strom zu halten.

Mit den Solvinpräparaten habe ich einige Versuche über Einwirkung derselben auf Darmparasiten angestellt. Untersucht wurde die Einwirkung auf Ascaris mystax und Taenia serrata aus dem Katzendarm, sowie auf Taenia cucumerina und Botriocephalus latus aus dem Hundedarm. Die Parasiten wurden sofort nach dem Abtödten der Thiere in erwärmte Bunge'sche Lösung gebracht. In solchen Lösungen hielten sich die Parasiten bei einer Temperatur von 35—38° mehrere Tage. Von den Solvinpräparaten gelangten zur Verwendung das Ricinus-Solvin Müller-Jacobs und das Ricinusöl-Solvin Kirchmann. Leider konnten nicht alle Präparate durchgeprüft werden, da die Parasiten nicht immer in genügender Anzahl zu beschaffen waren.

Die beiden Solvine zeigten keine auffälligen Unterschiede in ihrer Giftigkeit auf Darmparasiten. Taenia serrata und cucumerina wurden in einer Lösung, die Ricinus-Solvin im Verhältnisse von 1:100 enthielt, in 1 Stunde abgetödtet. Bei einer Concentration von 1:200 erfolgte das Absterben in ca. 5 Stunden, bei einer solchen von 1:400 in ca. 16 Stunden. Die Controllthiere in Salzlösungen lebten mehrere Tage. Ein Botriocephalus latus, in Bunge'scher Lösung liegend, war bei einer Concentration des Solvins von 1 : 100 nach 16 Stunden vollständig zu Detritus zerfallen. Mikroskopisch waren nach dieser Zeit von den Structurelementen nur die Eier intact.

Ascariden zeigten sich im Vergleich mit Bandwürmern wie gegen alle Gifte, so auch resistenter gegen die Solvinpräparate. In einer 1%igen und 2%igen Lösung lebten die Thiere unbeschadet mehrere Tage. In einer 3%igen Lösung trat der Tod nach ca. 24 Stunden ein, bei einer 5%igen Lösung in 8 Stunden. Diese Versuche sind mit der Ascaris mystax aus dem Katzendarm angestellt worden. Wahrscheinlich wird Ascaris lumbricoides noch grössere Resistenz gegen das Solvin zeigen.

Diese Versuche zeigen, dass Bandwürmer von den Solvinen getödtet und vollständig zu Detritus aufgelöst werden, ja dass selbst Ascariden, welche gegen fast alle Gifte unempfindlich sind, darin absterben. Dies lässt sich nur erklären, wenn wir annehmen, dass die Solvine Protoplasmagifte sind, was ja auch schon nach den früheren Capiteln äusserst wahrscheinlich ist.

Von anderen niederen Organismen wurden noch Ascaris nigrovenosa, Opalinen und Flagellaten aus dem Froschdarm in ihrem Verhalten zu Solvin untersucht. Die Ascaris nigrovenosa lebte in einer 1%igen Lösung ca. 25 Minuten. Opalinen und Flagellaten wurden selbst in einer nur 0,5%igen Lösung in wenigen Minuten abgetödtet.

Dass das Solvin infolge seiner deletären Einflüsse auf Darmparasiten als Anthelminthicum Verwendung finden könne, glaube ich nicht annehmen zu können, da es erstens

nicht für den Träger der Parasiten unschädlich ist, und zweitens wohl schon im Magen zum Theil zur Resorption gelangen dürfte und somit nicht mehr genügend intensiv seine Wirkungen im Darm entfalten könnte.

VIII. Versuche über das ricinolsaure Natron.

Da man in dem relativ unreinen Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs wohl auch ricinolsaures Natron als Verunreinigung voraussetzen konnte, habe ich einige Versuche über dessen Einwirkung auf den Thierkörper angestellt.

Ueber diesen Körper habe ich in der älteren Literatur nur eine einzige kurze Angabe finden können. F. G. Krich[1]) und Buchheim, unter dessen Leitung die Arbeit Krich's gemacht wurde, nahmen jeder eine halbe Unze, d. h. also 15 g, ricinolsaures Natron innerlich und beobachteten nachher mehrere wässerige Stuhlentleerungen. (Die halbe Unze des Natronsalzes entsprach 2,5 Drachmen Ricinusölsäure und wirkte ebenso stark abführend, wie eine ganze Unze Ol. Ricini.) Die Fäces wurden eingedampft, pulverisirt, mit Alkohol ausgekocht. Der alkoholische Auszug wurde verdampft und mit Wasser behandelt. Die wässrige Lösung schied auf Zusatz von HCl keine Oeltropfen ab, enthielt also keine Oelseife. Sie schliessen daraus, dass das ricinolsaure Natron resorbirt wurde.

Einem Kaninchen von 1500 g habe ich 5,0 ricinolsaures Natron per Schlundsonde in den Magen gebracht. Das Thier blieb 8 Tage in Beobachtung und zeigte in der ganzen Zeit keinerlei pathologische Erscheinungen. Ausdrücklich will ich bemerken, dass keine Durchfälle auftraten und dass das Thier in der ganzen Zeit einen guten Appetit zeigte.

Weitere Versuche mit stomachaler Application sind nicht gemacht worden.

Versuche mit intravenöser Injection ergaben, dass Dosen von 0,1—0,2 g pro Kilo Thier (Hund) gut vertragen wurden. Die Thiere zeigten während der ganzen Beobachtungszeit, die sich über 2 Wochen ausdehnte, nichts Krankhaftes. Eine Dosis von 0,3 pro Kilo Thier (Hund 5900 g) rief dagegen den Tod des Versuchsthieres in 40 Stunden herbei, bei einer Dosis von 0,4 pro Kilo (Hund von 7300 g) erfolgte der Tod schon in 2 Stunden.

Bei der Section zeigte sich in hohem Grade der Gastrointestinaltractus afficirt. Schon äusserlich zeigte derselbe hochrothe Injection. Nach Eröffnung der Därme präsentirte sich eine dunkelroth gefärbte, stark geschwellte und getrübte Schleimhaut. Am stärksten zeigte sich der Dünndarm afficirt, nächstdem der Magen, relativ am wenigsten der Dickdarm. Ecchymosen waren nicht sichtbar. Mesenterialgefässe stark gefüllt; Leber, Niere und Milz waren sehr blutreich. Die Lunge zeigte ausgedehnte infiltrirte Stellen, welche auf der Schnittfläche vorquollen. Das Herz in Diastole,

---

[1]) Experimenta quaedam pharmacologica de Oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Lathyridis. Dissertatio inaug. Dorpati 1857.

einige Gerinnsel in demselben, das Blut stellenweise lackfarben. Der zweite Versuch ergab genau denselben Befund. Wollte man in diesen Erscheinungen etwas für die Ricinolsäure oder deren Salze Specifisches sehen, so würde man sehr irren. Prof. Kobert hat nämlich durch seinen Schüler Franz Rassmann[1]) schon vor 9 Jahren zeigen lassen, dass auch ölsaures Natron bei Injection ins Blut giftig ist. Es handelt sich hier offenbar um eine allen Seifen zukommende Wirkung, welche wohl rein physikalischer Natur ist, indem dieselben durch die Erdalkalien des Blutes ausgefällt werden und dadurch schwere Circulationsstörungen verursachen.

Auf defibrinirtes Blut zeigte das fast neutrale ricinolsaure Natron eine ähnliche Einwirkung wie die Saponinsubstanzen, bestehend in einer Auflösung der rothen Blutkörperchen. Eine vollständige Trennung des Hämoglobins vom Stroma erfolgte noch bei einer Verdünnung von 1 : 3000, eine theilweise noch bei 1 : 5000. Auch diese Wirkung dürfte allen Seifen zukommen.

Bei Fröschen riefen subcutane Injectionen von 0,1 ricinolsaurem Natron den Tod in ca. 20 Stunden herbei. Der Tod erfolgte unter Aufhebung der Willkür- und Reflexbewegungen. Die Herzthätigkeit überdauert die Respiration. Bei der Section fand sich einige Mal ein Blutaustritt in die Musculatur des Bauches.

Obwohl somit die Vergiftung mit ricinolsaurem Natron in gewissem Grade Aehnlichkeit mit der Solvinvergiftung hat, so darf doch die Wirkung der Solvine nicht auf Beimengung von ricinolsaurem Natron geschoben werden, da diese Beimengung erstens nur eine minimale ist, und da zweitens auch chemisch reine Präparate, in denen von ricinolsaurem Natron sicher keine Spur nachgewiesen werden kann, solche Wirkungen entfalten.

Schluss.

Ueberblicken wir noch einmal die ganze Arbeit, so kommen wir zu dem Resultate, dass pharmakologisch und toxikologisch die Solvine den Saponinkörpern ungemein ähnlich wirken, wie sie ihnen auch in physikalischer Hinsicht, d. h. im starken Schäumen und im energischen Suspendirthalten feiner Partikelchen, sehr ähnlich sind. Man hat die Solvine dieser ihrer physikalischen Eigenschaften wegen zu Seifen verarbeitet, und Prof. Kobert hat die von Kirchmann in den Handel gebrachte Solvinseife an sich als recht brauchbar erkannt.

Wie weit die Solvine für die Behandlung von Wunden und Hautkrankheiten sich eignen, lässt sich zur Zeit noch nicht sagen; jedenfalls glaube ich durch meine Versuche hinreichend bewiesen zu haben, dass Prof. Kobert Recht hatte, wenn er zunächst die grösste Vorsicht in der Handhabung derselben anempfahl.

---

[1]) Ueber Fettharn. Inaug.-Dissert. Halle a. d. Saale 1880, p. 48.

Die amerikanische Presse[1]) freilich urtheilt anders, indem sie Kobert's Warnung mit folgenden Worten verwirft: *„Noch existirt kein einziges klinisches Factum, welches den Gebrauch des Solvins widerriethe und Kobert's theoretische Furcht begründete. Man braucht daher absolut keine Angst zu haben, dasselbe als Vehikel für äusserliche Arzneien zu verwenden.“* Nach der in diesen Zeilen entwickelten Logik würde man also erst Angst zu haben brauchen, wenn ein Mensch daran gestorben ist; in Deutschland und Russland ist es aber Sache der Pharmakologie, vorher ihre warnende Stimme zu erheben, ehe ein nicht wieder gut zu machender Schaden erwachsen ist.

Was das ricinolsaure Natron anlangt, so erwies sich dasselbe bei Dosen von 0,1—0,2 g pro Kilogramm Thier selbst bei Einspritzung ins Blut als völlig unwirksam. Diese Thatsache ist deshalb von pharmakologischem Interesse, weil das am Schlusse dieses Bändchens zu besprechende crotonolsaure Natron schon bei ausserordentlich viel kleineren Dosen tödtlich wirkt.

Dass die nicht zu leugnende schädliche Wirkung grosser Dosen von Ricinolsäure, resp. deren Salzen mit der Giftwirkung der Ricinussamen nichts gemein hat, soll die hier folgende Arbeit Stillmark's zeigen.

---

[1]) Medical and Surgical Reporter, March 24, 1888; ferner The Medical World, 1888, Vol. **6**, Nr. 8, p. 191.

II.

Ueber Ricin.

Von

Hermann Stillmark aus Reval.

Mit Zusätzen des Herausgebers.

A. Historisches.

I. Ueber die Ricinuspflanze und ihre Verwendung.

Die zur Pflanzenklasse der Euphorbiaceae gehörende Ricinuspflanze, auch Wunderbaum genannt, Ricinus communis L., war schon in den ältesten Zeiten bekannt. Calliaud[1]) fand die Samen derselben in einigen ägyptischen Sarkophagen, welche wenigstens 4000 Jahre alt sein mussten. Es kann ferner nicht mehr bezweifelt werden, dass sie der in der Bibel[2]) Kîkajôn genannte „Kürbis“ des Jona sei; wenigstens treten fast alle Autoren, von denen ich z. B. Riem[3]) nennen will, dafür ein.

Auch die alten Griechen und Römer waren mit mindestens einer Species von Ricinus bekannt. Von den griechischen Schriftstellern erwähnen diese Herodot, Hippokrates, Theophrast[4]), Dioscorides, Strabo[5]), Nicander[6]).

Herodot[7]) erzählt: „*Das Oel, welches die im Marschland wohnenden Aegypter gebrauchen, wird aus der Frucht des Wunderbaumes* (σιλλικύπριον), *welchen sie auch κίκι nennen, gewonnen. Sie säen den Wunderbaum, welcher in Griechenland von selbst wild wächst. Dieser trägt seine übelriechenden Früchte sehr reichlich. Sie werden gesammelt, gestampft, gepresst oder geröstet und dann gekocht. So fliesst das Oel*

[1]) Dictionnaire universel de matière medic. par Mérat et De Lens, 1837, T. **4,** p. 34. Die Originalarbeit ist mir unbekannt.
[2]) Jonas, **4,** 6.
[3]) Riehm's Handwörterbuch des Biblischen Alterthums, 1884, Bd. **1,** p. 874.
[4]) Theophrast, Historia plantarum, I, **10,** 1.
[5]) **17,** 2.
[6]) Nicander, Theriaca, v. 676.
[7]) **2,** 94.

aus, welches ebenso gut wie Olivenöl in der Lampe brennt, aber vielen Rauch macht."

Die Hippokratiker[1]) bedienten sich der Wurzel einer als κρότων bezeichneten, von allen Commentatoren als Ricinus communis L. gedeuteten Pflanze, innerlich gegen hysterische Zufälle und zur Hervorrufung der Menses, während das Oel auffallender Weise nicht erwähnt wird.

Nach Dioscorides[2]) wird das Ricinusöl (κίκινον ἔλαιον) folgendermassen gewonnen: „*Man nimmt die reifen Samen des Wunderbaumes* (κρότων), *trocknet sie in der Sonne, bis die Schale abfällt; dann wirft man sie, ohne die Schale, in einen Mörser, stösst sie sorgfältig, thut sie in einen mit Wasser gefüllten verzinnten Kessel und kocht sie. So geben sie ihr Oel von sich; es schwimmt auf dem Wasser und wird abgeschöpft. Die Aegypter verfahren anders; sie reinigen die Samen gut, mahlen sie dann auf einer Mühle und pressen das Mehl aus. Das Oel wird äusserlich und innerlich gebraucht.*" Was den Namen „κρότων" anbetrifft, so sagt Dioscorides an einer anderen Stelle (IV, 161), dass derselbe von der Aehnlichkeit mit einem Thiere komme, welches κρότων (Hundszecke) heisst. Auch der lateinische Name „Ricinus" deutet die Aehnlichkeit der Samen dieser Pflanze mit der Hundszecke (Ixodes Ricinus) an. Doch mag Wittstein[3]) mit seiner Behauptung Recht haben, dass der Name des Gewächses wohl zunächst aus dem griechischen κίκι, κίκινος entstanden und das Insekt Ricinus erst nach der Pflanze so benannt sei. Nach Wittstein (l. c.) scheint weiter das Stammwort des griechischen κικι im hebräischen Worte *kikar* (rundlich) zu liegen. Die Verwendung der Ricinuspräparate anlangend, empfiehlt Dioscorides das Oel gegen Krankheiten der Haut, des Gesässes und des Uterus. Auch zur Verbesserung schlechter Narben und gegen Ohrenschmerzen sei es gut. Es diene ferner als Zusatz zu Pflastern und erhöhe deren Wirksamkeit. Endlich diene es bei Hydrops, um wässerige Durchfälle zu erregen, und sei auch als Anthelminthicum brauchbar. Von den Samen sollen 3 (nach einer anderen, ganz unmöglichen Lesart 30) genügen, um im zerriebenen Zustande Schleim, Galle und Wasser per anum abzuführen und ausserdem Erbrechen zu erregen. Unser Autor, welcher ein recht kritischer Beobachter war, fügt dieser Kur aber die Bemerkung bei: ἔστι δὲ λίαν ἀηδὴς καὶ ἐργώδης ἡ τοιαύτη κάθαρσις, ἀνατρέπουσα στόμαχον ἰσχυρῶς, d. h. *eine derartige Purgation ist sehr unangenehm und lästig, da sie den Magen furchtbar mitnimmt.* Wir werden weiter unten noch Gelegenheit haben, die Richtigkeit dieser Beobachtung durch Beispiele zu illustriren. Der Samenbrei wird ferner äusserlich gegen Sommersprossen empfohlen. Die Blätter sollen gegen Oedem und Entzündung der Augen brauchbar sein, sowie Mastitis verhüten und erysipelatöse Processe beseitigen.

---

[1]) J. H. Dierbach, Die Arzneimittel des Hippokrates 1824. Hippocrates de nat. mul. 573; de morb. mul. **2**, 670 (Editio Anutii Foesii Genevae 1657); ferner J. M. Raudnitz, Materia medica Hippocratis. Dresdae 1843, p. 17.

[2]) Dioscorides, De mat. med. I, 38. Die Uebersetzung ist aus H. O. Lenz, Botanik der alten Griechen und Römer (Gotha 1859, p. 657) entnommen.

[3]) G. C. Wittstein, Vollständiges etymol.-chem. Handwörterbuch etc. München 1847.

Plinius[1]) erwähnt Ricinus an zwei Stellen. Im Buch XV, Cap. 7, spricht er von künstlichen Oelen und sagt: *„Nächst dem Oel vom Oelbaum und dem von Chamelaea ist das vom Cici zu erwähnen, einem in Aegypten häufig wachsenden Baum, den einige Croton, andere Sili nennen; erst unlängst hat man dort angefangen, es zu bereiten. Er wächst auch in Spanien schnell zu der Höhe eines Oelbaumes heran, hat einen dem Steckenkraute ähnlichen Stengel, Blätter wie der Weinstock und Samen gleich denen kleiner und blasser Trauben. Bei uns nennt man ihn wegen der Aehnlichkeit seines Samens Läusebaum. Man kocht den Samen mit Wasser und schöpft das oben schwimmende Oel ab. In Aegypten dagegen, wo derselbe in reichlicher Menge vorkommt, presst man ihn, nachdem er mit Salz bestreut ist, ohne Anwendung von Feuer und Wasser aus. Zu Speisen eignet es sich nicht, wohl aber zum Brennen.“* Im Buch XXIII, Cap. 41, erzählt Plinius ferner: *„Das Ciciöl trinkt man mit gleichen Theilen warmen Wassers zum Abführen; namentlich aber soll es das Zwerchfell reinigen. Auch hilft es bei Gliederkrankheiten, allen Arten von Verhärtungen, bei Krankheiten der weiblichen Genitalien, der Ohren, bei Brandwunden, in Verbindung mit der Asche der Stachelschnecke aber bei Entzündung des Anus und bei Krätze. Es verbessert die Farbe der Haut und bewirkt, dass auf Glatzen das Haar wieder wächst. Den Samen, woraus es bereitet wird, rührt kein Thier an. Aus den Trauben macht man hellbrennende Lampendochte. Das Oel selbst aber gibt wegen seiner zu grossen Fettigkeit nur ein dunkles Licht. Die Blätter legt man frisch auf die Mammae und Augenflüsse, mit Essig auf die Rose, mit Wein gekocht und mit Zusatz von Gerstengraupen und Safran auf entzündete Theile. Für sich drei Tage lang auf das Gesicht gelegt, reinigen sie dasselbe.“*

Alexander v. Tralles[2]) kennt das Mittel nicht nur als Abführmittel, sondern auch als Anthelminthicum bei *breiten Würmern*. Aehnlich äussert sich Aëtius von Amida.

Galen erwähnt das Mittel nur ganz kurz als Abführmittel.

Paulus von Aegina[3]) unterscheidet ausdrücklich die abführende Wirkung der Samen von der des Oeles; die Blätter sollen wie die Samen, nur milder wirken.

Avicenna[4]) kennt das Ricinusöl als Abführmittel und Hautmittel, z. B. bei Scabies.

Der arabische Name der Pflanze ist nach Murray *Chevua*, nach W. Dymock[5]) *Khirvá*, der persische *Bedánjir*. Die alten muhammedanischen Schriftsteller erwähnen 2 Arten von Ricinus, rothen und weissen, halten aber die rothe für wirksamer. Sie geben Recepte sowohl für die Verwendung des Oels als für die der Samen, und zwar innerlich und äusserlich. Sie erklären 10 Samenkerne mit

---

[1]) Die Naturgeschichte des Cajus Plinius Secundus von G. C. Wittstein. Leipzig 1881.

[2]) Alexander von Tralles von Th. Puschmann. Wien 1878, Bd. 2, p. 594.

[3]) The seven books of Paulus Aegineta by Fr. Adams. London 1847, Tome 2, p. 170,

[4]) II, 2, 523.

[5]) The vegetable Materia medica of Western India. Second edition. Bombay and London 1885, p. 705.

Honig verrieben für ein genügendes Purgans. Wir werden später sehen, dass diese Dose genügt, um einen Menschen umzubringen. Einen Brei aus den zerdrückten Samen empfehlen diese Autoren bei Gicht und rheumatischen Schwellungen äusserlich aufzulegen; auch bei Entzündung der Brustdrüsen stillender Frauen soll er von Nutzen sein. Dieselben Eigenschaften sollen auch den Blättern, nur in geringerem Grade, zukommen. Der frische Saft wird als Emeticum und äusserlich bei Entzündungen des Auges empfohlen. Die Wurzelrinde soll als Purgans und Alterans innerlich und bei Hautkrankheiten äusserlich tauglich sein.

Die Inder kennen den Wunderbaum seit undenklichen Zeiten und benutzen namentlich das Oel der Samen als Abführmittel. Die Pflanze wird bereits im Susruta Ayurveda erwähnt. Der gewöhnliche Sanskritname ist *Eranda* und *Ruvuka*.

Wer sich noch für weitere Details der Geschichte des Ricinus interessirt, der sei auf die unter Schmid's Präsidium gemachte Arbeit von J. A. Fischer[1]) verwiesen.

Murray in seinem Apparatus medicaminum[2]) sagt, man habe noch vor wenigen Jahren, gestützt auf die Angaben von Geoffroy, Linné, Vogel, Cranz etc. die Ricinussamen für ein gefährliches Mittel gehalten, vor dessen Gebrauch man das Publikum warnen müsse. Dies Urtheil sei aber nur insoweit richtig, so lange von dem ganzen, noch von der Schale umgebenen Samen die Rede sei. Selbst da, wo der Ricinus communis einheimisch sei, ist der (ganze) Same verdächtig, so dass er von den Einwohnern[3]) nur zu einem oder zwei Stücken als drastisches Mittel genossen werde. So erzählt auch P. Canvane[4]), dass die Neger in Amerika durch den Genuss von 2 oder 3 Samen, denen sie Oel nachtrinken, einen Gebrauch, welchen sie 10—12 Tage fortsetzen, sich von eingewurzeltem Tripper und anderen venerischen Uebeln zu befreien suchen. Diese Versuche haben nach Murray ohne Zweifel zu dem Irrthum Anlass gegeben, dass die ganze Pflanze giftig und selbst ihr Anrühren, ja sogar ihre Ausdünstung und ihr Schatten schädlich sei. Diese irrige Meinung werde aber durch die Versuche von Bonelli[5]) widerlegt, welcher den Saft des Stengels und der Blätter mit dem Geschmack und mit chemischen Reagentien prüfte und keine hervorstechende Schärfe fand. Murray hält die Blätter für ein entschiedenes Heilmittel, denn am Feuer etwas welk gemacht, gäben sie, wiederholt aufgelegt, bei Podagra und Chiragra ein gutes Linderungsmittel ab; zerquetscht seien sie ein entzündungswidriges Mittel für die Augen; auch bei anderen Entzündungen und speciell bei der Rose könne man sie nach Rumph als Linderungsmittel appliciren; auf den Bauch gelegt, vertrieben sie Leibkneifen und Kolik. Mit Milch zu einem Kataplasma gekocht,

---

[1]) Dissertatio inaug. de Ricino americano. Erfordiae 1719.

[2]) Bd. 4 der unter dem Titel „Arzneivorrath" erschienenen deutschen Ausgabe. Braunschweig 1788, p. 216.

[3]) Man vgl. Thunberg, Dissert. de medicina Afrorum p. 4.

[4]) Dissertation on the oleum Palmae Christi s. oleum Ricini or, as it is commonly called, Castor-oil, on its uses in biliary calculous and other disorders. Second edition 1769 (die 1. Aufl. erschien 1764 in Bath).

[5]) Memoria intorno all' olio di Ricino volgare. Verona 1785, p. 8—10.

seien sie nach Browne[1]) ein vortreffliches Mittel, um Furunkel zur Reife zu bringen oder Vesicatorgeschwüre mit Neigung zu Brand zu heilen; in Essig eingeweicht heilten sie das Zittermal, die Krätze und den Grindkopf.

Die enthülsten Samen hält Murray für ungiftig.

Das käufliche Ricinusöl schildert Murray in Bezug auf Farbe und Schärfe sehr verschieden. Je weisser es sei, desto weniger purgirende Kräfte habe es. Durch wiederholtes Kochen mit Wasser verliere es nicht nur seine Farbe, sondern auch seine purgirenden Kräfte.

„*Was die Alten*", sagt Murray, „*von der Wirksamkeit des Oleum cicini gerühmt haben, ist nicht von der Beschaffenheit, dass es die Neueren zu dem Gebrauche desselben sehr anreizen konnte. Weder die in Horto Malabarico* (T. **2**, p. 59) *bemerkte purgirende und Kolikschmerzen stillende Eigenschaft desselben, noch die verschiedenen Arzneikräfte, welche der ehrwürdige Labat*[2]) *aufführt, noch das richtige Urtheil des Boerhave*[3]) *über die in der Schale steckende Schärfe und die Unschädlichkeit des Kernöles, noch andere hier und da vorkommende Bemerkungen über seine heilsamen Eigenschaften sind vermögend gewesen, selbiges bei den Europäern in Ansehen zu bringen. In unserem Zeitalter aber, vorzüglich zuerst durch die Erfahrungen der Engländer Fraser und Canvane, welche seinen Gebrauch auf den amerikanischen Inseln gesehen, wo es schon lange im Gebrauche gewesen, ist es der Vergessenheit entrissen worden und nachher durch die vereinigten Bemühungen dieser und einiger ihrer Landsleute und Ausländer als eines der wirksamsten und zugleich sichersten Arzneimittel bestätigt worden.*"

Wie alle Culturpflanzen, so kommt auch Ricinus communis L. in mancherlei Varietäten und Spielarten vor, wovon die nachstehenden nach Ph. L. Geiger[4]) die bekanntesten sein dürften:

1. Ricinus inermis Jacquin; 2. Ricinus undulatus Besser; 3. Ricinus viridis W. Udenow; 4. Ricinus africanus W. Udenow sive Ricinus arborescens Desfont; 5. Ricinus armatus Andrews; 6. Ricinus macrophyllus Hort. Berol.

In Bezug auf die Wirkung unterscheiden sich diese Varietäten so gut wie gar nicht, wenigstens so weit wir es bis jetzt wissen.

Das Vorkommen der Stammart, des Ricinus communis L., anlangend, ist zu merken, dass dasselbe sichergestellt ist für die tropischen und subtropischen Zonen von Asien und Afrika, für Griechenland, Ostindien, Nordamerika sowie für den Kaukasus, und zwar als wildwachsender Baum, während bei uns der Ricinus nur krautartig erscheint.

Die Samen haben, verschiedenen Varietäten entsprechend, verschiedene Grösse, Farbe und Zeichnung sowie eine ovale, etwas zusammengedrückte Gestalt. Meist sind sie blassgrau, mit gelblichen oder bräunlichen Streifen gezeichnet. Der Samenkern besteht aus

---

[1]) Natural history of Jamaica p. 350.

[2]) Jean Baptiste Labat war ein gelehrter Dominicaner, welcher 1663 bis 1738 lebte und uns unter dem Titel: „Nouveau voyage aux isles de l'Amérique, contenant l'histoire naturelle de ces pays (Paris 1722)" ein sechsbändiges schätzenswerthes Werk hinterliess. Ueber Ricinus handelt T. **3**, p. 281.

[3]) Historia plantarum horti Lugdun. Bat. p. 335.

[4]) Pharmac. Botanik II. Aufl., 2. Hälfte, p. 1241.

einem öligen Eiweisskörper und einem Embryo, dessen Samenlappen häutig oder blätterig sind.

Man gewinnt das Oel aus dem Samen in verschiedener Weise, und zwar scheint die Bereitungsweise von Einfluss auf die Wirkung zu sein. Während in einigen Gegenden das Oel „heiss gepresst" oder gar mit Alkohol extrahirt wird, zieht man in Frankreich und Italien diesen Methoden die des „kalten Pressens" vor. Nach Ansicht französischer und anderer Autoren ist dieses die einzige rationelle Art der Darstellung, weil bei Anwendung dieser — im Gegensatze zu den anderen — keine Spur des Ricinusgiftes in das Oel übergehe.

Es dürfte von Interesse sein, die Methode der Oelbereitung[1]) kennen zu lernen, welche gegenwärtig sowohl in Russland als in Italien, und zwar vorzugsweise in der Provinz Verona, üblich ist. Nach Enthülsung der Samen durch zwei rotirende Walzen und Reinigung durch ein Windrad werden die schlechten Kerne sorgfältig entfernt. Die gesunden und reinen dagegen werden zerstampft und in Räumen, deren Temperatur etwa 22° ist, in länglichen starken Pressbeuteln von Hanf zwischen eisernen und auf 32°—33° erhitzten Platten der Wirkung einer hydraulischen Presse ausgesetzt. Das Oel, das auf diese Weise gewonnen wird, stellt die erste Qualität dar; eine zweite wird dadurch erhalten, dass man die Presskuchen der ersten wieder zerstampft und zwischen eisernen Platten, die auf 38°—40° erhitzt sind, noch einmal auspresst. Man gewinnt auf diese Weise im Durchschnitte 40 % Ricinusöl. Das so gewonnene Veroneser Oel erster Qualität ist geschmacklos und schwächer purgirend als das andere.

II. Ueber die Bestandtheile des Ricinus.

1. Ueber das resp. die toxischen Principien.

Wenn es auch den Aerzten früherer Jahrhunderte bekannt war, dass im Ricinus und speciell in dem Samen ein giftiger Körper enthalten sei, so gingen doch die Ansichten über die Natur des toxischen Princips sowohl als auch in der Frage, in welchen Theilen des Samens die giftige Substanz enthalten sei, stark auseinander.

a) Den Sitz des Giftes anlangend, suchte man nach Husemann[2]) das toxische Princip bald im Perispermium, bald im Embryo, bald in den Cotyledonen. Während die älteren Forscher, wie Joh. Jacob Plenk[3]), Conrad Moench[4]), Johann Albrecht[5]), sich wie der oben angeführte Murray mit grosser Entschiedenheit dafür aussprachen,

---

[1]) Wiggers und Husemann, Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmacognosie, Pharmacie und Toxikologie 1866, nach Pharm. Journ. and Transact. 1866, 2. Ser., Bd. 8, p. 250.

[2]) Handbuch der Toxikologie 1862, p. 445.

[3]) Plenk, J. J., Toxikol. 1785, p. 159.

[4]) Moench, Conrad, Syst. Lehre etc. von denen gebräuchlichsten einfachen und zusammengesetzten Arzney-Mitteln. 1795.

[5]) Albrecht, Joann. Frid. etc., Commentatio, in qua proponitur recensus eorum alim. etc. 1806, p. 36.

dass in der Schale und der äusseren dünnen Haut, die den Kern umhüllt, der giftige Stoff sich befinde, versichern Perleb[1]), Jussieu[2]) und Deyeux, dass derselbe ausschliesslich in dem Embryo enthalten sei, während noch Andere, wie Boutron-Charlard und Henry jun.[3]) den Eiweisskörper für den alleinigen Sitz desselben halten. Soubeiran[4]) fand, dass wenigstens bei den Samen von Jatropha Curcas, den sogen. Semina Ricini majoris, auch die übrigen Theile des Samens noch sehr stark drastisch wirken. Nach den neuesten Untersuchungen Werner's[5]), dessen vortreffliche Arbeit ich noch mehrfach zu citiren Gelegenheit haben werde, erscheint es als ausgemacht, dass das giftige Princip vorwaltend im Embryo, aber auch im Endosperm, nicht jedoch in der Schale zu suchen sei.

b) Ueber die Natur des giftigen Princips und seine Identität resp. Nichtidentität mit dem abführenden herrschen, wenn möglich, noch grössere Differenzen in den Ansichten der Autoren. Es sei mir gestattet, diese Ansichten einer ausführlicheren Besprechung zu unterziehen.

Nach Soubeiran[6]) beruht die purgirende Eigenschaft der Samen und des fetten Oels auf der Gegenwart theils einer harzigen Substanz, ähnlich der in den Croton-Samen enthaltenen, theils einer scharfen fetten Säure, deren Menge sich mit dem Alter (durch Ranzigwerden des Oels) vermehrt.

Orfila[7]) nimmt — übereinstimmend mit Anderen — an, dass die Schärfe des Samens von der Ricinsäure abhängt.

Nach Wayne[8]) scheint die grössere cathartische Kraft der Ricinusbohnen und der Presskuchen durch die Gegenwart eines sauren Körpers bedingt zu sein, der im neutralen Oele nur wenig löslich sei und aus seiner alkoholischen Lösung durch Bleiacetat abgeschieden werden könne.

O. Popp[9]), der die Circularpolarisation des Ricinusöls untersucht und constatirt hat, dass dasselbe die Ebene des polarisirten Lichts nach rechts drehe, und zwar im Gegensatz zu allen übrigen Oelen, die sich gegen polarisirtes Licht indifferent verhielten, glaubt nun auf Grund dieser und der Thatsache, dass sich ein constanter Stickstoffgehalt im Oele nachweisen lasse, annehmen zu müssen,

---

[1]) K. J. Perleb, Aarau 1818. Genauerer Titel mir unbekannt. Citirt nach Marx, Lehre von den Giften, Bd. **2**, p. 96.

[2]) De Candolle, Essai sur les propr. d. plantes p. 263. Citirt nach Pereira's Handbuch der Heilmittellehre, bearbeitet von Buchheim 1848. Bd. **2**, p. 217.

[3]) Journal de Pharmacie, T. **10**, p. 466. Citirt nach Pereira's Handbuch der Heilmittellehre, bearbeitet von Buchheim 1848, Bd. **2**, p. 217.

[4]) Nach F. L. Strumpf, Arzneimittellehre. Berlin 1855, Bd. **1**, p. 220.

[5]) Werner, Emil (Warschau), Ueber Ricinin und den wirksamen Bestandtheil der Ricinussamen. Pharmaceut. Zeitschr. für Russland 1870, Nr. 2, p. 33. (Werner war bis zur Russificirung Warschau's Professor der Pharmacie daselbst.)

[6]) Journ. de pharm. 1829, T. **15**, p. 507.

[7]) M. P. Orfila, Lehrb. d. Toxikol. Nach der 5. Aufl. bearbeitet von Dr. G. Krupp. Th. **2**, p. 102 und 103.

[8]) Wiggers und Husemann, Jahresb. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharmacie und Toxikologie 1881 und 1882; nach Archiv der Pharmacie, dritte Reihe, Bd. **20**, p. 237.

[9]) Archiv der Pharmacie, 1871, Bd. **195**, p. 233.

dass die purgirenden Eigenschaften des Oels nicht diesem selbst, sondern dem Gehalte desselben an einem stickstoffhaltigen Bestandtheile zuzuschreiben seien. Dieser Bestandtheil sei ein Alkaloid, welches wie fast alle Alkaloide die Eigenschaft habe, das polarisirte Licht abzulenken. Es würden demnach bei der Oelgewinnung gewissermassen nur zufällig stickstoffhaltige Bestandtheile von dem Oele aufgenommen und letzterem dadurch medicinische Wirkungen verliehen.

R. Buchheim[1]) glaubte, dass das indifferente Ricinusöl keine besondere Einwirkung auf den Organismus äussere, sondern dies erst dann thue, wenn es verseift wird, oder wenn ihm, wie dies bei dem officinellen Crotonöl der Fall ist, die bei der Verseifung entstehenden Producte bereits beigemengt sind. „*So würde es sich erklären,*“ fährt Buchheim fort, „*warum jene Oele nicht schon im Munde und Magen, sondern erst im Dünndarm zur Wirksamkeit gelangen.*“ Die bei der Verdauung entstehenden wirksamen Stoffe seien Zersetzungsproducte von unbekannten Körpern, die schon den indifferenten Oelen beigemengt waren und an denen das Ricinusöl sehr arm, das Crotonöl dagegen sehr reich ist. Nach Buchheim's Ansicht ist mit der Annahme sehr wenig gewonnen, dass es Harze seien, da die verschiedenartigsten Körper unter dem Namen „Harz“ zusammengeworfen zu werden pflegen. Aus der Entstehung jener Stoffe, sowie dem Umstande, dass dieselben den Oelsäuren so hartnäckig anhängen, möchte er schliessen, dass sie saurer Natur, also Harzsäuren seien.

E. Werner's[2]) Versuche, das purgirende und toxische Princip der Ricinussamen zu isoliren, haben nicht zum Ziele geführt. Es waren Versuche, die er mit Wolfring und Dobieszewski theils an Hunden, theils an Menschen anstellte. Die Resultate seiner schon S. 65 citirten Arbeit sind folgende:

1. Das Ricinusöl enthält das purgirende und toxische Princip in viel geringerer Menge als die Samen.

2. Das active Princip löst sich in absolutem Alkohol, Aether und Benzin nicht, denn der Rückstand der so behandelten zerstampften Samen wirkt ebenso stark wie die nicht extrahirten.

3. Es ist in kaltem Wasser löslich; der kalte Auszug aus vorher mit Alkohol entfetteten Samen wirkt fast ebenso stark wie die entsprechende Samenmenge: bei einer Dosis von 4—8 g, mit 60 g Wasser gefertigt, traten beim Menschen einige schmerzlose, flüssige Stühle, mitunter auch Erbrechen auf, während bei einem erwachsenen Hunde schon 1 g genügte, um eine starke Wirkung hervorzubringen.

4. Es zersetzt sich leicht, besonders in der Wärme.

5. Es lässt sich aus der wässerigen Lösung weder durch Fällen mit 4 Vol. 90° Alkohol, noch durch Behandeln mit Bleiessig gewinnen.

6. Selbst durch Abdampfen im Vacuum über Schwefelsäure erhaltenes Extract ist in grossen Mengen (bis zu 20 g) wirkungslos.

---

[1]) Ueber d. pharmakol. Gruppe des Crotonöls. Virchow's Archiv 1857, Bd. **12.** — Vgl. Krich, Experimenta quaedam pharmacologica de Oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Lathyridis. Dissert. inaug. Dorpati 1857.

[2]) Vielleicht hat Werner in polnischen Journalen neuere Versuche mitgetheilt; ich habe danach vergeblich gesucht.

7. Das wirksame Princip der Ricinussamen ist kein Harz und entsteht auch nicht durch Einfluss von Wasser aus einem supponirten Ricinamygdalin durch Spaltung, da sich der beim Anstossen mit Wasser, und besonders bei Kalilaugenzusatz wahrnehmbare Geruch auch nach zuvorigem Ausziehen mit Alkohol entwickelt und bei den süssen Mandeln in gleicher Weise auftritt.

8. Es findet sich vorwaltend im Embryo, aber auch im Endosperm, nicht dagegen in den Schalen.

Werner erkannte ferner in dem von Tuson (s. u.) angeblich isolirten Alkaloid Ricinin eine nicht stickstoffhaltige Substanz, und zwar eine Verbindung von Magnesia mit einer eigenthümlichen Säure, welche verschieden von Wein-, Citronen- und Apfelsäure ist. Er fand für das sogen. Ricinin die Zusammensetzung $C_{11}H_{20}O_{10}Mg_2 + 6H_2O$.

Was nun dieses eben erwähnte Alkaloid Ricinin anbetrifft, so will es R. V. Tuson[1]) im Jahre 1864 dargestellt haben. Man erhält es nach ihm durch wiederholtes Auskochen der zerquetschten Samen mit Wasser, Verdampfen des vom fetten Oel getrennten Auszugs zur Extractconsistenz und Behandeln des Extracts mit siedendem Alkohol. Das erkaltete Filtrat wird von der abgeschiedenen harzartigen Materie getrennt und nach dem theilweisen Abdestilliren des Alkohols der Ruhe überlassen, wo sich das Ricinin krystallinisch absetzt. Es bildet nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol unter Zusatz von Thierkohle rectanguläre Prismen oder Tafeln von schwach bitterem, dem der bitteren Mandeln etwas ähnlichem Geschmack. Es schmilzt zu einer farblosen, beim Erkalten nadelförmig krystallisirenden Flüssigkeit und sublimirt, wie es scheint, unverändert. Es löst sich leicht in Wasser und Alkohol, nur wenig in Aether oder Benzol, und färbt sich, in concentrirter Schwefelsäure gelöst, auf Zusatz von etwas zweifach-chromsaurem Kali grünlich. Jodsäure ist, selbst in der Wärme, ohne Einwirkung auf die Base. Dieses Alkaloid wirke weder giftig noch purgirend.

Tuson[2]) weist die von Werner aufgestellte Behauptung, dass sein Ricinin kein Alkaloid sei und viel Asche hinterlasse, mit folgenden Ausführungen zurück: Das Ricinin, das er aus Ricinussamenkuchen (aus Indien und Italien) dargestellt habe, zeigte die Eigenschaft, bei vorsichtigem Erhitzen zu einer farblosen beweglichen Flüssigkeit zu schmelzen, die beim Erkalten zu einem Haufwerke von Nadeln erstarrte. Beim Erhitzen zwischen zwei Uhrgläsern sublimirte es anscheinend ohne Zersetzung. Wurde es auf Platin stark erhitzt, so verbrannte es mit stark leuchtender Flamme ohne Asche; beim Erhitzen mit festem Kalihydrate entwickelte es Ammoniak, enthalte also Stickstoff; nach Péligot's Methode wurde in dem Ricinin aus indischen Presskuchen 20,79 %, aus italienischen 20,39 % N gefunden.

Mir ist es nicht bekannt, ob Werner diese Polemik mit Tuson

---

[1]) Quaterly Journal of the Chem. Soc. T. **2**, p. 195. Citirt nach dem Cannstatt-Eisenmann'schen Jahresb. 1864. — Vgl. auch H. Will, Jahresb. üb. d. Fortschr. d. Chemie etc. 1864, p. 457; ferner Erlenmeyer's Zeitschr. f. Chemie u. Pharm. 1864 und Buchner's Repertorium f. Pharmacie 1865.

[2]) Chemical News. 1870, T. **22**, p. 229. Citirt nach Chem. Centralblatt, dritte Folge, Jahrgang **2**, 1871, p. 21.

weiter fortgesetzt hat. Andererseits lag auch für mich keine Veranlassung vor, zur Beurtheilung dieser streitigen Frage eigene Untersuchungen anzustellen, weil, wie Tuson selbst sagt, sein Ricinin nicht das toxische Princip der Ricinussamen repräsentire, während ja meine Untersuchungen gerade letzteres zum Gegenstande haben.

Im Jahre 1860 legte Petit[1]) der Pariser École de Pharmacie eine Arbeit über Ricinus vor, in der er über ein von ihm gefundenes Alkaloid Ricinin spricht, das er durch Kochen mit Alkohol von 56° C. erhalten haben will. Dieses Alkaloid sei von weisslich-grauer Farbe, leicht löslich in Wasser und Säuren, wenig löslich in Oelen, löslich in Alkohol von 56°, dagegen unlöslich in concentrirtem Alkohol und in Aether. Nach der Ansicht des betreffenden Referenten des Dictionnaire encyclopédique, dem ich diese Angaben entnehme, sowie nach meiner eigenen scheinen das Tuson'sche und Petit'sche Ricinin keineswegs identische Körper zu sein.

Boerner[2]) hat das Tuson'sche Alkaloid ebenfalls nicht gefunden; dagegen erhielt er eine dem Emulsin ähnliche Substanz, als er den Pressrückstand mit Wasser zur Emulsion verrieb und diese mit Aether anhaltend schüttelte. Nach Abhebung der oberen, das Fett enthaltenden Schicht wurde durch Zusatz von Alkohol zur unteren Emulsin hergestellt. Dieses entwickelte mit Amygdalin und Wasser nach einigen Tagen Blausäuregeruch.

Bower[3]) glaubt dagegen, dass in dem Kern neben einem Proteinstoffe noch eine dem Amygdalin ähnliche Substanz in den Ricinussamen vorhanden sei, welche im Contact mit Wasser die Entstehung eines widrig riechenden, giftigen, die Verdauungswege irritirenden Körpers veranlasst.

Auch Ritthausen[4]) konnte eine Blausäureentwicklung bei Behandlung des Ricinuspulvers mit Wasser oder Kaliwasser mit Sicherheit constatiren, woraus er, wie Bower, auf einen Gehalt an Amygdalin schloss. Bei den Versuchen der Darstellung des Amygdalins konnte es aber nicht erhalten werden, es verblieb vielmehr eine sirupöse Masse, welche, mit wenig zerriebenen süssen Mandeln vermischt und erwärmt, beträchtliche Mengen Blausäure entwickelte. Daraufhin sieht Ritthausen sich veranlasst, auf einen beträchtlichen Gehalt der Ricinussamen an Amygdalin zu schliessen, so lange nicht nachgewiesen werden könne, dass noch andere Körper existiren, die sich unter denselben Umständen in derselben Weise unter Blausäureentwicklung zersetzen.

Es ist interessant, dass verschiedene Autoren, wie es scheint, vollkommen unabhängig von einander, zu demselben Resultate gekommen sind, eine blausäurebildende Substanz im Ricinussamen annehmen zu müssen, wenn auch ihre Interpretation dieser

---

[1]) Dictionnaire encyclopéd. des sciences méd. 3. sér., T. **5**, p. 40.

[2]) Americ. Journ. of Pharm. 4. Ser., Vol. **48**, p. 481. Citirt nach Wiggers und Husemann, Jahresb. üb. d. Fortschr. etc. 1876.

[3]) Journ. de pharm. et de chim. Citirt nach Hager, Handbuch, Th. **2**, 1880, p. 810. Das Original konnte ich nicht finden.

[4]) H. Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Oelsamen. 1872. Ich komme auf diese wichtige Monographie noch vielfach zurück.

Thatsache wesentlich differirt. Während also Boerner sich nur für eine dem Emulsin ähnliche Substanz ausspricht, nehmen Bower und Ritthausen einen amygdalinartigen Stoff an, und Tuson endlich will nur einen Bittermandelgeschmack an seinem Alkaloid nachgewiesen haben.

Die eben besprochenen Angaben veranlassten mich dazu, einige Versuche in dieser Richtung anzustellen, um so mehr, als ja Bower direct den aus der amygdalinähnlichen Substanz mit Wasser sich bildenden Körper für die giftige, die Verdauungswege irritirende Wirkung verantwortlich macht. Ueber die Resultate dieser Versuche werde ich unten berichten.

Für einen fermentativen Process bei der toxischen Wirkung der Ricinussamen spricht sich auch Pécholier[1]) aus. Er glaubt, dass das giftige Princip derselben nicht ursprünglich präformirt sei, sondern erst im Organismus sich bilde, woher er das späte Auftreten der Krankheitssymptome ableitet (vgl. die Casuistik). Ferner vermuthet er, dass die Bedingungen zur Entwicklung des Giftes im Dünndarme günstiger seien als im Magen, vielleicht wegen der fetten Körper, aus denen die Ricinussamen zusammengesetzt sind.

Im Jahre 1884 will L. Brasse[2]) in jungen Ricinussamen ein diastatisches Ferment nachgewiesen haben. Ob dieses mit dem giftigen Ferment identisch ist, fragt sich.

In neuester Zeit hat endlich Benecke[3]) die Frage über die giftige Wirkung des Ricinuskuchens einer Untersuchung unterzogen und folgende Resultate erhalten. Bei der Ricinusvergiftung handle es sich um Pilze, welche indirect die giftige Wirkung dadurch herbeiführen, dass sie im Ricinussamen vorhandene ungiftige Stoffe in giftig wirkende umsetzen. Zu dieser Annahme ist Benecke auf Grund folgender Thatsachen resp. Angaben gelangt:

1. Der Ricinuskuchen ist sehr zur Pilzbildung geneigt;
2. es wurde kein einziger pilzfreier Ricinuskuchen gefunden;
3. das giftige Princip ist anscheinend im Kuchen reichlicher als im Oel vorhanden;
4. bei den Chinesen soll das Oel in frischem Zustande als Speiseöl genossen werden;
5. beim Zutritt der Luft wird das Oel ranzig und darf in keinem Falle mehr innerlich angewandt werden, da es höchst schädliche, selbst giftige Eigenschaften annimmt.

Benecke hat ungefähr 10 verschiedene Muster von Ricinuskuchen mikroskopisch untersucht und stets in ihnen sowohl Bacterien in grosser Menge, als auch sprosspilzähnliche Formen gefunden; letztere fand er auch, als er keimfähige Ricinussamen zu Brei zerstampfte, mit kochendem Wasser mehrmals das Oel extrahirte und dann den theilweise entölten Brei etliche Tage in einer Schale offen stehen liess. Verfasser betont in seiner Abhandlung ausdrücklich, dass es

---

[1]) G. Pécholier, Étude sur l'empoisonnement par les semences du Ricin 1869.

[2]) Compt. rend. T. **99**, p. 878—879. Citirt nach Maly, Jahresb. üb. die Fortschritte der Thierchemie 1884.

[3]) F. Benecke, Ueber die giftige Wirkung des Ricinuskuchens. Zeitschr. d. allg. österr. Apothekervereins, Jahrgang 1887, Nr. 26, p. 421.

sich bei der Annahme der Pilzwirkung nur um eine „Muthmassung und nicht mehr!“ handle.

Die Angaben Benecke's veranlassen mich, nochmals auf das Ricinusöl, welches eigentlich hier nicht den Gegenstand meiner Untersuchungen bildet, kurz einzugehen.

Wegen der älteren darauf bezüglichen Literatur verweise ich auf Mérat et De Lens, Dictionnaire universelle de Matière médicale[1]). Die Behauptung, die Schalen verliehen dem Oele einen scharfen unangenehmen Geschmack, stammt nicht von La Cassagne[2]), wie vielfach angegeben wird, sondern wurde, wie schon S. 63 angeführt ist, bereits von Boerhave[3]) und J. A. Murray[4]) ausgesprochen. Boutron-Charlard und der jüngere Henry widerlegten diese Angabe. Guibourt[5]) behauptete dann weiter, man müsse beim Ricinus zwei Arten von „Schärfe“ unterscheiden, eine den Samen entstammende und eine sich aus dem Ranzigwerden herschreibende. Die reizenden Eigenschaften des Oels stammten nur aus letzterer Ursache. Wolle man ein mildes, ungiftiges Oel, so koche man die Samen. In Westindien gewinnt man in der That aus Ricinussamen, welche ihrer Keime beraubt sind, ein nur wenig actives Oel, so dass man es dort zu Speisen verwendet. Schleiden[6]) meint freilich, es wirke nur desshalb nicht abführend, weil die Eingeborenen daran gewöhnt seien. Für die letztere Annahme spricht folgende viel besprochene Angabe von S. Martin[7]): „*In China gehört das Ricinusöl zu den täglichen Lebensbedürfnissen. Es wirkt auf Chinesen nicht purgirend, weil sie von Klein auf daran gewöhnt sind. Dergleichen chinesische Gerichte können aber anderen Völkern sehr übel bekommen. So glaubten sich vor etwa 30 Jahren französische Gesandte durch einige Mandarinen vergiftet, von denen sie zu einem Gastmahle eingeladen waren. Alle Speisen hatte man nämlich mit Ricinusöl bereitet, und die Fremden bekamen durch ihren Genuss heftigen Durchfall. Zum Glück klärte sich die Sache bald in der Art auf, dass die Chinesen nicht in den Verdacht einer verbrecherischen Handlung kamen.*“

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu den Arbeiten der letzten Jahre über die wirksame Substanz der Samen zurück, so ist noch eine Arbeit zu nennen, welche erst, nachdem die vorliegende bereits als Dissertation gedruckt war, in Dorpat, und zwar in Gestalt eines Referates zugängig wurde. (Das vom Verfasser Dixson[8]) an Prof. Kobert gesandte Exemplar der Originalarbeit scheint auf dem Wege von Australien nach Dorpat verloren gegangen zu sein, und das Journal, in welchem die Arbeit erschienen ist, ist in Dorpat nicht

---

[1]) Tome quatrième. Bruxelles 1837, p. 84—88.

[2]) Lettre sur l'huile de ricin. Bull. de Pharm. T. **1**, 1809, p. 379.

[3]) Historia plantarum horti Lugduni Batavorum p. 335.

[4]) Arzneivorrath Bd. **4**, p. 220. Braunschweig 1788.

[5]) Observation sur l'huile de ricin. Journ. de chimie médic. 1825, T. 1, p. 108.

[6]) Andererseits sagt Schleiden allerdings in seinem Handbuche der botanischen Pharmakognosie (1857), *nur der Keimling sei giftig*; *die davon befreiten Samen könne man ruhig essen.*

[7]) Wittstein's Vierteljahrsschrift Jahrgang 1863.

[8]) Thomas Dixson, On the active principle of Castor oil. Med.-chir. Transact. T. **52**, 1887, p. 107; Virchow-Hirsch, Jahresb. 1887, Bd. **1**, p. 436.

zu haben.) Ich musste mich daher begnügen, noch nachträglich hier ein von Husemann gegebenes Referat zu reproduciren.

Der leider zu früh verstorbene Petersburger Forscher Bubnow hatte unter Schmiedeberg eine Untersuchung der Ricinussamen angefangen, deren Vollendung durch Bubnow's Tod vereitelt wurde. Dixson setzte unter Schmiedeberg diese Versuche fort und fand wie Bubnow als actives Princip in den Samen ein zu den Säureanhydriden gehöriges Glycosid, welches sich mit dem abführenden Principe des Oels als nicht identisch erwies. Bubnow und Dixson erhielten dieses Gift zuerst durch Extraction der entfetteten Samen mit einer Säure, Filtriren und Fällen mit Alkali. Das active Präcipitat, welches bei Anwendung von 1—4%iger Salzsäure erhalten wird, bedingt Erbrechen, Purgiren und Collaps, mitunter mit folgendem Fieber und Albuminurie, wobei die Diarrhöe oft erst nach 12 Stunden beginnt und der Tod nach 24 Stunden eintritt, worauf bei der Section leichte Entzündung des Pylorus, Röthung besonders der Subserosa mit zerstreuten Extravasaten und Schwellung der Drüsen im Dünndarm, Schwellung und dunkle Röthung der Mesenterialdrüsen, Röthung des Cöcum in mehr als der Hälfte seiner Ausdehnung und einzelne Extravasate in den Lungen constatirt werden. Grössere Ecchymosen fanden sich bei interner Einführung am Anfang und Ende des Dünndarms, fehlten aber bei der subcutanen Application, wo dagegen Extravasate unter der Serosa und im Mesenterium, sowie auch in anderen serösen Organen eintraten. Auch durch Extraction mit Wasser und Fällen mit Alkohol lässt sich das active Princip isoliren, das jedoch immer noch Eiweisssubstanz enthält. Völlig rein, d. h. also eiweissfrei, erhielt es Schmiedeberg durch Fällen des schwach sauren wässerigen Auszugs mit Chlorcalcium und später mit Natron, wobei neben dem Kalkhydrat auch das Glycosid niederfällt, das durch wiederholtes Auswaschen mit alkalisch gemachtem Wasser gereinigt, durch Oxalsäure frei gemacht und durch Zusatz von 2 Theilen Alkohol oder Aether gefällt wird. Durch Erhitzen wird die Substanz leicht inactiv, da sie schon unter dem Siedepunkte des Wassers sich zersetzt, so dass Ricinusölkuchen durch Kochen leicht entgiftet wird. Aus Ricinusöl kann dieselbe nicht erhalten werden; auch bedingen tödtliche Mengen Ricinusöl (60 g bei Kaninchen) nur Darmcatarrh und nicht Darmentzündung. Durch Alkohol aus den Samen extrahirtes Oel fand Dixson nicht stärker wirksam als ausgepresstes. Ricinolsäure erwies sich in Dosen bis zu 1 g beim Menschen als wirkungslos oder erregte nur etwas Nausea. Beim Kaninchen wirkten 17 g derselben nur schwach purgirend. Olivenöl nahm aus Ricinussamenpresskuchen nichts auf. Aus frischen Blättern von Ricinus communis konnte Dixson das toxische Princip nicht isoliren.

Endlich hat sich auch Schmiedeberg[1]) selbst in der Ricinusfrage ausgesprochen, und zwar ebenfalls erst, nachdem vorliegende Arbeit bereits als Dissertation erschienen war. Er sagt wörtlich: *„Im Ricinusöl hängt die Wirksamkeit nicht von der Ricinolsäure ab.*

[1]) O. Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. Zweite Auflage. Leipzig 1888, p. 174.

In den bei der Gewinnung des Oels durch Auspressen oder durch Extraction mit Aether und Alkohol entölten Samen bleibt eine Substanz zurück, die durch verdünnte Salzsäure ausgezogen werden kann und auf den Darmtractus heftig entzündungserregend wirkt (nach Bubnow). Sie wird aber schon durch Kochen mit Wasser, noch leichter unter der Einwirkung von Alkalien unwirksam, und ist daher wohl ein Anhydrid, welches wie das Euphorbin durch die Umwandlung in das Hydrat seine Wirksamkeit verliert. Im Ricinusöl scheint dieses Ricinon nicht enthalten zu sein (nach Dixson).“

2. Ueber die sonstigen Bestandtheile der Ricinussamen.

Die frischen Ricinussamen haben im Durchschnitt ein Gewicht von 0,4 g, von denen 0,32 auf den Kern entfallen. Nach den besonders in der älteren Literatur vielfach citirten Bestimmungen Geiger's[1]) enthält

der Kern	46,19 %	fettes Oel,
„ „	2,40 %	Gummi,
„ „	0,50 %	Käsestoff,
„ „	20,00 %	Faser mit Stärkemehl;
die Schale	1,91 %	geschmackloses Harz und Extractivstoff,
„ „	1,91 %	braunes Gummi,
„ „	21,00 %	Faser.

Nach Hager[2]) kommen auf 100 Theile Samen 24 Theile Schale und 76 Theile Kern, welch letzterer 45—50 % fettes Oel enthält, eine Angabe, die, wie man sieht, ungefähr mit der Geiger'schen übereinstimmt.

Was das Oel[3]) selbst nun anbetrifft, so ist zu erwähnen, dass das kaltgepresste ein nahezu farbloses und geruchloses, dickflüssiges Liquidum von mildem, sehr wenig kratzendem Geschmack darstellt; das heissgepresste, das gewöhnlich im Handel vorkommt, ist dagegen schwach gelblich gefärbt und besitzt einen eigenthümlichen Geruch und einen besonderen, mehr oder minder kratzenden Geschmack. Sein specifisches Gewicht beträgt bei 15° C. 0,96. In der Kälte scheiden sich daraus wenige krystallinische Flocken aus; bei —18° C. findet ein vollständiges Erstarren zu einer weissen butterartigen Masse statt. In dünner Schicht ausgebreitet, trocknet das Ricinusöl langsam zu einer harzartigen Masse ein. In Berührung mit salpetriger Säure oder Untersalpetersäure erstarrt es allmählig zu einer festen Masse. Das Ricinusöl enthält neben kleinen Mengen von Tristearin und Tripalmitin als Hauptbestandtheil das Triglycerid der von Saalmüller[4]) beschriebenen Ricinolsäure, das Ricinoleïn, $C_3H_5(O.C_{18}H_{33}O_2)_3$. Von allen anderen Oelen unterscheidet es sich durch seine Löslichkeit in jeder Menge absoluten Alkohols und in Eisessig. Die Ricinolsäure $C_{18}H_{34}O_3$ ist ein dickflüssiges, blassgelbliches, geruchloses, in

[1]) Trommsdorff's Neues Jahrbuch Bd. **2**, p. 173, und Jahrb. der Pharm. Bd. **21**, p. 1, 91.

[2]) Dr. H. Hager, Handb. d. pharm. Praxis. 1880, Th. **2**, p. 810.

[3]) E. Schmidt, Ausführliches Lehrbuch der pharmaceutischen Chemie. Bd. **2**, 1882.

[4]) Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. **64**, p. 108.

Alkohol und Aether leicht lösliches, sauer reagirendes Oel vom specifischen Gewichte 0,94 bei 15°. Unter 0° erstarrt sie zu einer körnig-krystallinischen Masse. Salpetrige Säure führt dieselbe in die isomere, in Nadeln krystallisirende, bei 50° schmelzende Ricinelaidinsäure über.

Es ist nach Salkowski[1]) keinem Zweifel unterworfen, dass diejenige Sorte von Cholesterin, welche man als Phytosterin bezeichnet, allen Samenölen, also auch dem Ricinusöle, zukommt und einen für den Aufbau des Embryo bestimmten Körper darstellt, gerade so wie das Cholesterin im Eidotter des Hühnereies zum Aufbau der Gewebe des Hühnchens beiträgt.

Was nun die uns hauptsächlich interessirenden Eiweisskörper anbetrifft, so sind für die Kenntniss derselben die Arbeiten Ritthausen's[2]) von grundlegender Bedeutung.

Das Material zu seinen Untersuchungen stellte sich Ritthausen auf folgende Weise her. Nachdem er die Pressrückstände von Ricinussamen gepulvert und gesiebt hatte, schüttelte er kräftig das so gewonnene feine Pulver mit Aether und goss dann das in demselben suspendirte feine weisse Mehl mit dem Aether ab. Das sich nun absetzende Mehl, das Ritthausen „Krystalloidmehl" [3]) nennt, wurde mit absolutem Alkohol gewaschen, damit entwässert und schliesslich über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

Die interessanten Resultate seiner Arbeit sind folgende:

Die Proteinkörner und Krystalloide der Ricinussamen enthalten ausser Eiweisskörpern andere N-haltige Verbindungen, leicht löslich in destillirtem und in salzhaltigem Wasser, wahrscheinlich als Glycoside; jedenfalls sind sie wesentlich ärmer an N als die Eiweisskörper und, wie es scheint, nicht krystallisirbar. Ferner nimmt Ritthausen im Krystalloidmehl einen Gehalt an Traubenzucker an.

Die Krystalloide sind in Wasser von 40—50° C. grösstentheils löslich, während die Proteinkörner und die Hüllmasse fast ganz unlöslich sind.

Aus der wässerigen Lösung der Eiweisskörper wird durch CO_2 ein Theil derselben gefällt, während ein anderer ungelöst bleibt. 10%ige NaCl-Lösung löst gleichfalls bedeutende Mengen Eiweisskörper. Ausser NaCl lösen auch KCl, NH_4Cl und $CaCl_2$ in 10—12%iger Lösung grosse Mengen Eiweisssubstanz auf, und die entstehenden Flüssigkeiten verhalten sich gegen H_2O und CO_2 genau wie die NaCl-Lösung. Saure Flüssigkeiten, d. h. Wasser mit wenig Salz-, Schwefel- oder Essigsäure verhalten sich den zuletzt genannten Salzen ähnlich. Wasser mit 0,1 g KHO löst fast die gesammte Menge der Eiweisskörper des Krystalloidmehls auf. Die mittelst Kaliwasser

---

[1]) Zeitschrift für analyt. Chemie, herausg. von Fresenius. Jahrg. **25**, Heft 5, 1887.

[2]) Ueber die Eiweisskörper der Proteinkörner der Ricinussamen, sowie der Krystalloide dieser Samen. Pflüger's Archiv der Physiologie 1879, Bd. **19**, p. 15; ferner Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Oelsamen, 1872.

[3]) Die sogen. Aleuron- oder Proteinkörner in den Ricinussamen enthalten die Reservenährstoffe und stehen zu dem Vitellin in naher Beziehung. In die Proteinkörner sind die Krystalloide oder krystallisirtes Eiweiss eingebettet.

gelösten und durch Säure gefällten Substanzen haben eine nahezu übereinstimmende Zusammensetzung.

Die Zusammensetzung des in den Proteinkörnern und Krystalloiden vorwaltenden Eiweisskörpers ist der desjenigen, welchen Ritthausen aus Lupinen dargestellt und Conglutin genannt hat, sehr ähnlich. Die procentische Zusammenstellung ist folgende:

C = 51,3 %
H = 6,9 %
N = 18,4 %
S = 0,9 %
O = 22,3 %

Es enthalten jedoch die Proteinkörner und Krystalloide auch C-reichere und N-ärmere Eiweisskörper. Nachgewiesen wurden ferner in nicht zu starkem Weingeist leicht lösliche und aus dieser Lösung durch absoluten Alkohol fällbare Proteinsubstanzen (Glutenide).

Ritthausen folgert nun aus dem Gesagten, dass in den Ricinus-Krystalloiden mindestens zwei Eiweisskörper von verschiedener Zusammensetzung, von denen einer dem Conglutin sehr ähnlich, der andere aber reicher an C und ärmer an N ist, enthalten sind. Ferner nimmt er die Existenz von in H_2O und Chloriden zumeist unlöslichen Eiweisskörpern an. Durch Auflösen in Kaliwasser und Fällen mit Säuren wird die Zusammensetzung aller dieser Eiweisskörper, die sich leicht darin lösen, nicht geändert.

4 Jahre später (1882) ist es Ritthausen[1]) gelungen, krystallisirtes Eiweiss aus den Ricinuspressrückständen darzustellen, und zwar aus dem durch Abschlämmen mit Aether gewonnenen Krystalloidmehl durch Behandeln mit der Weyl'schen Salzlösung bei gewöhnlicher Temperatur, wodurch Proteinsubstanz gefällt wurde.

Nun versuchte er nach Grübler's[2]) Verfahren krystallinische Substanz herzustellen. Von der durch H_2O aus der Salzlösung gefällten Proteinsubstanz war ein beträchtlicher Theil in 20%iger Kochsalzlösung unlöslich; die darin lösliche Substanz jedoch gab nach dem Grübler'schen Verfahren krystallinische Abscheidung, wie es schien, dem regulären System angehörend. Die Ausbeute an krystallisirtem Eiweiss ist natürlich sehr gering, da sich wie gesagt nur ein kleiner Theil der durch H_2O gefällten Proteinsubstanz in 20%iger Kochsalzlösung gelöst hatte. Dieses Eiweiss ist mit dem krystallinischen Hühnereiweiss identisch.

Die procentische Zusammensetzung für aschefrei gerechnete Substanz ist

C = 50,88 %
H = 6,98 %
N = 18,57 %
S = 0,77 %
O = 22,79 %

Die in 20%iger Salzlösung unlösliche Substanz, gelöst in kalihaltigem Wasser, filtrirt und mit wenig H_2SO_4 gefällt, war etwas

---

[1]) Journ. f. prakt. Chemie 1882, Bd. **25,** p. 130 u. 1881, Bd. **23,** p. 481.
[2]) Grübler, Ueber ein kryst. Eiweiss der Kürbissamen im Journal für prakt. Chemie 1881, Bd. **23,** p. 97.

reicher an C als der krystallinische Körper; Ritthausen hält ihn für ein in Folge der Beimischung C-reicherer Proteinkörper unlösliches krystallinisches Eiweiss. Dieser Körper ist in Glycerin und Wasser von gewöhnlicher Temperatur löslich.

Ein genaues Eingehen auf diese Arbeit hielt ich vor Allem deswegen für geboten, weil, wie es sich in der Folge zeigen wird, der Körper, den ich auf seine physiologische Wirkung hin untersuchte, ebenfalls ein Eiweisskörper ist.

B. Eigene chemische Untersuchungen der Ricinussamen.

I. Anorganische Bestandtheile.

Um doch einigermassen auch über die unorganischen Bestandtheile der Ricinussamen orientirt zu sein, wurde aus Mangel an Angaben darüber in der Literatur eine diesbezügliche qualitative Analyse der Aschenbestandtheile unter gütiger Beihülfe von Dr. Zaleski, Assistenten des pharmakologischen Instituts, vorgenommen.

20 Stück gut ausgebildeter enthülster lufttrockener Ricinussamen, welche ein Gewicht von 5,166 g hatten, wurden verascht und lieferten 0,152 Asche, d. h. 2,9 %. Ein Same ohne Schale wiegt also im Durchschnitt 0,258 und enthält 0,007 Asche. Die Asche wird mit Wasser aufgenommen. Die so entstehende, stark sauer reagirende Flüssigkeit wird zunächst auf

1. Phosphorsäure geprüft, deren Anwesenheit auf folgende Weise nachgewiesen wird. Nach Abstumpfung der ursprünglichen, stark sauren Flüssigkeit mit Ammoniak, bis nur Spuren der sauren Reaction wahrzunehmen sind, und Zusatz von essigsaurem Ammon, wird Eisenchlorid zugesetzt, wobei phosphorsaures Eisen als gelblicher Niederschlag niederfällt.

2. Schon die ursprünglich saure Flüssigkeit gibt mit oxalsaurem Ammon einen deutlichen weissen Niederschlag von oxalsaurem Kalk, welcher bei Abstumpfung der Säure noch reichlicher wird.

3. Die üblichen Reactionen auf Schwefelsäure ergaben, dass diese nicht vorhanden ist, wenigstens nicht in merkbaren Mengen.

4. Nach Zusatz von salpetersaurem Silber zur zu untersuchenden Flüssigkeit entsteht ein reichlicher weisser Niederschlag, der sich in Ammoniak löst und mit Salpetersäure wieder gefällt wird, womit die Anwesenheit von Chloriden erwiesen ist.

5. Eisen ist vorhanden; mit Ferrocyankalium und Essigsäure bildet sich Berlinerblau.

6. Zur Ermittlung der Alkalien wird die ursprüngliche Flüssigkeit nach Ausfällung mit kohlensaurem und freiem Ammon in salmiakhaltiger Flüssigkeit und darauffolgendem Auswaschen in einer Platinschale verdunstet, der Rückstand getrocknet und bis zur Entfernung der Ammoniaksalze geglüht. Der sich bildende Rückstand erweist die Anwesenheit von Kali und Natron.

Alle Aschenbestandtheile treten quantitativ gegen die Phosphorsäure zurück, mit der allein wir im Nachstehenden gelegentlich es zu thun haben werden.

II. Ueber einen organischen Bestandtheil, das Ricin.

Bei aufmerksamer Durchsicht der vorstehenden Capitel wird man zu der Einsicht gebracht, dass die Darstellung des toxischen Princips aus den Ricinussamen bei Benutzung lediglich chemischer Untersuchungsmethoden kaum thunlich sein dürfte; denn es sind in den Samen sehr verschiedene Stoffe enthalten, und gerade diejenigen, denen man die giftige Wirkung am ersten zuschreiben möchte, sind nicht krystallisirbar und chemisch auch sonst schlecht charakterisirt.

Ich habe daher den Weg der pharmakologischen Isolirung, d. h. eine Combination chemischer Operationen mit fortwährenden Controllversuchen der Wirkung am Thier resp. an Blut[1]) angestellt, und auf diese Weise schliesslich eine überaus giftige Substanz aus den Samen abgetrennt. Zur leichteren Orientirung des Lesers scheint es mir jedoch gerathen, bei der Beschreibung meiner Versuche die chemischen und pharmakologischen wenigstens vorläufig von einander zu trennen. Ich spreche daher hier zunächst nur von den chemischen Manipulationen, durch welche die durch weiter unten folgende Vergiftungsversuche als sehr activ erwiesene Substanz gewonnen wurde, welche ich der Bequemlichkeit halber als Ricin bezeichnen möchte, da sie weder mit dem Ricinin noch mit dem Ricinon identisch ist.

1. Darstellung des Ricins in Lösung und als Niederschlag.

Das mir zur Verfügung stehende Material bestand aus Ricinuspresskuchen aus frischen und aus mindestens 30 Jahre alten Ricinussamen. Letztere stammten von einer Sendung Samen, die Prof. Buchheim zum Zweck der Versuche mit Krich[2]) durch die hiesige Apotheke des Herrn Th. Köhler hatte kommen lassen. Die frischen Samen bezog ich aus der Samenhandlung von E. Benary in Erfurt. Die Presskuchen stammten aus einer Moskauer Fabrik. Sie waren fast steinhart, durchaus nicht ölig anzufühlen und absolut frei von Schimmel, was, wie wir durch Benecke wissen, von Bedeutung ist (vgl. S. 69).

Den eigentlichen Methoden der Darstellung gingen bei mir stets folgende vorbereitende Operationen voraus. Die enthülsten Ricinussamen, resp. die in einem Mörser zerstossenen Stücke eines Ricinuspresskuchens werden in einer Reibschale fein zerrieben. Nach Zusatz von Wasser, 10%iger NaCl-Lösung, Essigsäure etc., je nachdem, welche von den gleich zu nennenden Extractionsmethoden gewählt

---

[1]) Warum gerade am Blut, wird weiter unten besprochen werden. Diese überaus humane Untersuchungsmethode mit Blut hat vor mir noch keiner der vielen Ricinusuntersucher angewandt.

[2]) Krich, Exper. quaed. pharmacol. de Oleis Ricini etc. Diss. Dorp. 1857.

wurde, wird durch sehr lange fortgesetztes energisches Verreiben in der Reibschale eine Art Emulsion hergestellt und diese filtrirt. In das Filtrat geht keine Spur von öligen Bestandtheilen über, wie durch den Augenschein, sowie durch geeignete Behandlung mit Aether leicht constatirt werden kann. Da ich aus redactionellen Gründen es für praktisch halte, die Darstellungsmethoden im experimentellen Theile noch mehrfach wiederzugeben, so verweise ich hiermit in Bezug auf die Details auch auf diesen. Ich begnüge mich, die Methoden an dieser Stelle nur kurz zu charakterisiren und zum Schluss die Ausbeute an Ricin tabellarisch wiederzugeben. Diese immer in der Kälte ausgeführten Darstellungsmethoden sind nun folgende:

I. Extraction mit destillirtem Wasser und Fällung der Filtrate mit

1. kohlensaurem Natron, wobei von dem entstehenden Phosphatniederschlage stets eine merkbare Menge des Giftes mechanisch mit niedergerissen wird, etwa in der Weise, wie die Fermente des Pancreasauszuges dabei würden mitgefällt werden. Eine mindestens ebenso grosse Menge von Ricin bleibt aber in Lösung und geht mit in das Filtrat. Diese Methode der Fällung des Giftes hat daher kein weiteres Interesse und wurde auch nur versuchsweise angewandt.

2. Fällung mit essigsaurem Blei reisst ganz in derselben Weise wie der vorige Niederschlag einen unberechenbaren Theil des Ricins mit nieder. Da das Blei nachher schwer zu entfernen ist, ohne die Wirksamkeit des Ricins zu beeinträchtigen, so wurde diese Methode sofort wieder verworfen.

3. Fällung mit Essigsäure und Ferrocyankalium. Dabei fällt von den vorhandenen Stoffen nichts weiter als Eiweisskörper und mit ihnen unser Ricin, und zwar quantitativ. Aus dem Niederschlage, der in frischem Zustande gelb aussieht und sich bei Abschluss von Sauerstoff auch so hält, bei Luftzutritt dagegen sich langsam bläut, lässt sich durch rasches Auflösen desselben in Wasser, welches etwas Natriumcarbonat enthält, und Filtriren die wirksame Substanz unverändert wieder ausziehen. Die Lösung enthält dann nur noch etwas Blutlaugensalz; ferner kann auch dieses noch durch Dialyse entfernt werden, und man hat dann das Ricin ziemlich rein. Diese Methode der Darstellung ist einfach und ziemlich brauchbar. Sie wurde in vielen Fällen angewandt.

II. Extraction mit 10%iger NaCl-Lösung und Fällung des Filtrats mit

1. Essigsäure. Diese Methode ist brauchbar, ergibt aber bei ungeschickter Anführung nur eine geringe Ausbeute an Ricin.

2. Fällung des mit 10%iger NaCl-Lösung gewonnenen Extracts durch Magnesium- und Natriumsulfat. Letztere Methode ist von Sidney H. Martin[1]) mit Benutzung der Untersuchungen von Kühne und Chittenden[2]) und von Vines[3]) angegeben und von ihm für die Trennung der verschiedenen Albuminstoffe in pflanz-

[1]) Journal of Physiol. **5**, p. 213 und **6**, p. 336. Citirt bei Maly, Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie Bd. **15**, für das Jahr 1885, p. 250.
[2]) Ibid. Bd. **13**, p. 27 und Bd. **14**, p. 13.
[3]) Proceedings of the Royal Society T. **28**, 1878 und T. **30**, 1880; Journ. of Physiology Vol. **3**.

lichen Extracten empfohlen worden. Sidney Martin nennt die von ihm im getrockneten Safte von Carica Papaya ausser Globulin und Albumin gefundenen zwei Albuminstoffe α- und β-Phytalbumose. Erstere ist nach ihm die Trägerin der Fermentwirkung und ist identisch mit Wurtz' Papaïn. Nach dieser von Sidney Martin empfohlenen Methode nun verfahrend, extrahirte ich zuerst fein zerriebene Ricinussamen bei neutraler Reaction mit 10 %iger NaCl-Lösung und übersättigte das erhaltene Extract mit Magnesiumsulfat. Der entstehende starke Niederschlag wurde sodann nach vorgenommener Abkühlung von den überschüssigen Magnesiumsulfatkrystallen mechanisch und von sonstigen Salzresten durch Dialyse gereinigt und enthielt fast alles Ricin, und zwar in sehr reiner Form. Das Filtrat des Magnesiumsulfatniederschlags wird nun noch mit Natriumsulfat gesättigt. Die so entstehende zweite Fällung enthält allerdings noch Ricin, aber nur in so geringer Menge, dass die Verarbeitung kaum lohnt. Da schon durch Magnesiumsulfat das Ricin ausgefällt wird, scheint es der β-Phytalbumose Sidney Martin's zu entsprechen.

Die folgenden Methoden:

III. Alkalische Extraction mit sehr verdünnter Natronlauge nach Ritthausen und Fällung mit Essigsäure;

IV. saure Extraction mit verdünnter Essigsäure (oder auch mit anderen Säuren) und Fällung mit Ferrocyankalium;

V. Glycerin-Extraction und Fällung mit Alkohol fanden nur selten Verwendung, erstere weil Methode II viel bequemer ist, die Filtration des Extractes bei Methode III und V nur schwer von Statten ging.

Was die Ausbeute an Ricin anlangt, so kamen bei meinen Versuchen auf 1 g lufttrockener enthülster Samen im Durchschnitt bei der

	vom aschefrei gerechneten Ricin
1. Wasserextraction und Fällung mit Soda	**2,0** %
2. Sauren Extraction und Fällung mit Ferrocyankalium	**0,9** %
3. NaCl-Extraction und Fällung mit Essigsäure . . .	**1,9** %
4. NaCl-Extraction und Fällung mit Magnesium- und Natriumsulfat	**2,8** %

Die in den lufttrockenen Samen vorhandene Menge des Giftes beträgt also mindestens 2,8 %, wahrscheinlich aber etwas mehr, da die quantitative Ausscheidung schwierig ist; ich möchte vermuthen, dass **3,0** % Ricin vorhanden sind.

Die zur quantitativen Darstellung des Ricins bei weitem vorzuziehende Methode ist somit die letzte; sie erfordert, falls sie quantitativ sein soll, aber Uebung.

An dieser Stelle will ich bemerken, dass die quantitativen Bestimmungen in folgender Weise vorgenommen wurden: Eine genau abgemessene Menge der Lösung des Giftes, z. B. 1—3 cc, bei schwachen Lösungen entsprechend mehr, wurde im Platintiegel zur Trockene verdunstet und dann bei 100—105° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Sodann wurde der Trockenrückstand bei dunkler Rothglut verascht und das Gewicht des Tiegels mit der Asche von dem Gewicht des Tiegels mit der Trockensubstanz abgezogen. Die Differenz habe ich als Ricin berechnet. Es liegt auf der Hand, dass ich dabei

vielleicht zu grosse Werthe bekommen habe, indem ja indifferente Eiweisskörper neben dem Ricin zugleich vorhanden sein können; jedenfalls aber können meine Werthangaben nicht zu klein ausgefallen sein, und darauf allein kommt es mir bei den weiter unten folgenden Bestimmungen der letalen Dosis an.

2. Darstellung des trockenen Ricins für den Handel.

Bei den oben angeführten Darstellungen des Ricins in Lösung ist, wie der Leser gemerkt haben wird, jede Erhitzung vermieden worden. Dies ist nicht Zufall, sondern das Resultat vieler hier nicht mitgetheilten misslungenen Versuche. Das Ricin verliert nämlich seine Wirkung beim Kochen seiner Lösung fast augenblicklich. Unter solchen Umständen war es schwierig, die reine Substanz in trockener Form darzustellen. Das einfachste Verfahren dazu ist das folgende.

Enthülste frische Ricinussamen, welche bei 30 Atmosphären Druck sehr gut ausgepresst waren, werden zu Pulver zerrieben und mit 10%iger ClNa-Lösung im Percolator erschöpft. Das filtrirte wasserklare Percolat wird gleichzeitig mit Magnesiumsulfat und Natriumsulfat bei Zimmertemperatur gesättigt und dann kalt gestellt, wobei zolllange Krystalle der beiden Sulfate anschiessen und ausserdem ein von diesen Krystallen leicht trennbarer Niederschlag von weisser Farbe entsteht. Dieser Niederschlag wird in der Kälte abfiltrirt und unausgewaschen in einen Dialysatorschlauch aus Pergamentpapier gebracht und erst in fliessendes gewöhnliches Wasser 3 Tage gehängt, und dann noch 3 Tage in destillirtes, oft gewechseltes. Der Inhalt des Schlauches, welcher sich fest an die Wandungen ansetzt, wird mehrmals täglich abgekratzt, und falls die Poren sich verstopfen sollten, immer wieder in einen neuen Schlauch gebracht. Die Temperatur muss so kühl gehalten werden, dass Fäulniss nicht eintritt. Das Eintreten der Zersetzung erkennt man am Auftreten eines käseartigen Geruches. Am Ende des Dialysationsprocesses kratzt man den schmierigen Inhalt des Dialysenschlauches ab und trocknet ihn im Vacuum über Schwefelsäure zu amorphen Borken. Nach dem völligen Trocknen zerreiben sich die Borken leicht zu einem geruchlosen, schneeweissen Pulver, welches übrigens bei keinem der vielen Versuche ganz aschefrei gefunden wurde. Es scheint vielmehr eine gewisse Menge der Sulfate von 10—20% bei der Dialyse zurückgehalten zu werden. Bei den ungeheuer kleinen Dosen, welche zur Vergiftung von Thieren erforderlich sind, bedingt dieser Aschengehalt aber nicht die mindeste Störung. Bei Berechnung der Dose wurde er natürlich immer abgezogen. Durch Umfällen lässt sich derselbe noch erniedrigen. Nach dieser Vorschrift gelingt es selbst Ungeübten, sofort das Ricin darzustellen. Sollte bei der Dialyse Geruch auftreten, so ist damit die Darstellung noch nicht absolut werthlos, da auch aus riechenden Massen sich noch ein geruchfreies, sehr actives Ricin darstellen lässt.

Prof. Kobert veranlasste nach Schluss meiner Arbeit die Firma Merck, Ricin fabrikmässig darzustellen und in den Handel zu bringen. Es gelang dieser Firma ebenfalls, gleich beim ersten Versuch ein

wirksames, aber natürlich aschehaltiges Präparat darzustellen. Mit Hülfe dieses käuflichen Präparates kann jeder sehr bequem die von mir beschriebenen Wirkungen nachprüfen. Seine Haltbarkeit in Substanz ist eine unbegrenzt lange. Es löst sich am besten in 10%iger Kochsalzlösung. Zum Versuch kann man diese Lösung beliebig mit destillirtem Wasser verdünnen, ohne dass Trübung (wenigstens sofort) einträte.

3. Reactionen der wässerigen Lösung des Ricins.

Das Filtrat der Samenemulsion reagirt in Folge der Anwesenheit saurer Phosphate schwach sauer, die Lösung des reinen Ricins dagegen neutral. Der Geschmack der letzteren ist in keiner Weise scharf. Beide geben folgende Reactionen:

1. Beim Kochen entsteht eine Trübung.

2. Beim Zusatz von HNO_3 entsteht ein Niederschlag, der sich, wenn nicht gekocht wurde, beim Ueberschuss der Säure wieder löst.

3. Mit Essigsäure entsteht schon in der Kälte eine starke Fällung, die sich beim Ueberschuss der Säure ganz wieder löst.

4. Mit Essigsäure und Ferrocyankalium versetzt, entsteht ein voluminöser Niederschlag von zunächst weisser Farbe; jedoch bläut er sich an der Luft allmählig.

5. Mit Millon's Reagens gekocht, entsteht ein dunkel-violetter Niederschlag.

6. Bei Zusatz von Oxalsäure entsteht ein Niederschlag, der sich bei Anwesenheit genügender Säuremengen gleich wieder auflöst.

7. Bei Zusatz von Weinsäure entsteht eine Fällung, die beim Ueberschuss der Säure sich wieder auflöst.

8. Durch Salzsäure wird eine Fällung hervorgerufen, die sich gleich wieder auflöst.

9. Die Ricinlösung gibt deutliche Biuretreactionen, und zwar schon in der Kälte.

10. Nach Zusatz von Jodquecksilberjodkalium zu der mit Salzsäure versetzten Lösung entsteht ein voluminöser Niederschlag.

11. Nach Zusatz von Phosphorwolframsäure zu der mit Salzsäure versetzten Lösung entsteht gleichfalls ein voluminöser Niederschlag.

12. Die mit Quillajasäure[1]) übersättigte Lösung gibt einen voluminösen Niederschlag.

13. Um das Verhalten zu Stärke zu prüfen, verfuhr ich folgendermassen: Ich stellte zunächst zwei Mischungen her, und zwar:

I. 5 cc mit Wasser angerührter Stärke (rohe Stärke) werden mit 2 cc einer Ricinlösung (= 6 mg Ricin) versetzt.

II. 5 cc derselben Stärkemischung ohne Zusatz von Ricin als Controllportion.

Diese beiden Mischungen brachte ich in einen Raum, dessen Temperatur ca. 30° C. betrug, und liess sie 24 Stunden lang stehen. Nach Verlauf dieser Zeit war keine Spur von Zucker in I und

[1]) Vgl. Pachorukow, Ueber das Sapotoxin. Diese Instituts-Arbeiten Bd. **1**, 1888, p. 1.

II nachzuweisen, auch nicht, wenn ich die Reaction alkalisch oder sauer gemacht hatte.

Dasselbe Resultat hatte ein analog ausgeführter Versuch mit gekochter Stärke, bei dem Fäulniss nach Möglichkeit vermieden worden war.

Damit ist constatirt, dass das Ricin keine diastatische Wirkung hat. Zugleich ist durch diesen Versuch bewiesen, dass das diastatische Ferment von L. Brasse[1]) und mein Ricin nicht identische Körper sind.

14. Verhalten zu Amygdalin:

Eine aus 30,0 g Sem. Ricini mit Wasser hergestellte und also doch sicher stark ricinhaltige Emulsion theilte ich in 4 Portionen. 2 Portionen versetzte ich mit Amygdalin, während ich zu den beiden anderen nichts zusetzte. Darauf liess ich je eine amygdalinhaltige und eine amygdalinfreie Portion mehrere Tage hindurch in einem Raume, dessen Temperatur ca. 30° C. war, und die anderen zwei in einem Raume, der gewöhnliche Zimmertemperatur hatte, in gut verkorkten Flaschen stehen. Schon nach 2—3 Tagen war, und zwar nur in den mit Amygdalin versetzten Portionen, ein deutlicher Blausäuregeruch zu constatiren. Wurde statt der Ricinusemulsion eine reine Ricinlösung genommen, so war der Erfolg derselbe, nur trat der Blausäuregeruch später auf.

Was beweist uns nun dieser Versuch? Man könnte aus demselben schliessen wollen, dass unser Ricin das Amygdalin zerlegt. Seitdem jedoch Hermann Grisson[2]) unter Nasse gezeigt hat, dass die Fäulnissbacterien sowohl im Darm wie ausserhalb in Eiweisslösungen Amygdalin energisch zerlegen, können wir aus demselben auch schliessen, dass die in unsterilisirten Ricinlösungen bei Zimmertemperatur stets sich entwickelnden Bacterien das Amygdalin zersetzen. Hätten wir statt Ricin Fleischsaft oder eine andere Eiweisssubstanz zugesetzt, so wäre dieselbe Zerlegung eingetreten. Ob das Ricin an sich Glycoside spaltet, kann daher auf diese Weise nicht entschieden werden, sondern nur mit sicher sterilisirten Lösungen, welche ich für Ricin herzustellen ausser Stande war. Man möge diesen Versuch in bacteriologischen Laboratorien wiederholen.

15. Zur Prüfung des Verhaltens von Ricin zu Emulsin wurden süsse Mandeln, die ja bekanntlich kein oder fast kein Amygdalin, wohl aber Emulsin enthalten, fein zerrieben, mit etwas Wasser versetzt und in 2 Portionen getheilt. Zu der einen wird Ricinlösung zugesetzt, während die andere ohne diesen Zusatz bleibt. Beide Portionen stehen mehrere Tage lang in einem 30° C. warmen Behälter und zeigen dann keine Spur von Blausäureentwicklung. Dieser Versuch beweist, dass aus dem Ricin sich durch Emulsin keine Blausäure abspalten lässt, wie man nach den Versuchen von Ritthausen hätte vermuthen können. Dazu stimmt, dass das Ricin beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren keine Glycose abspaltet. Es kann

[1]) Compt. rend. T. **99**, p. 878—879. Citirt nach Maly, Jahresb. etc. 1884.
[2]) Ueber das Verhalten der Glycoside im Thierkörper. Regensburg 1887. Rostocker Inaugural-Dissertation, p. 13.

daher auch nicht mit dem von Dixson in den Ricinussamen gefundenen Glycoside identisch sein.

16. Das Verhalten des Ricins zu starken Alkalien (ohne Amygdalin) musste ebenfalls geprüft werden, da Ritthausen[1]) dabei aus den Eiweisskörpern der Ricinussamen hat Blausäure entstehen sehen. Bei einem ganz nach der Angabe Ritthausen's angestellten Versuche konnte jedoch ebenfalls keine Blausäureentwicklung wahrgenommen werden. Also auch durch Alkalien wird aus dem Ricin keine Blausäure gebildet. Für das Verständniss des Verhaltens des Ricins im Organismus ist dieses natürlich von grösster Wichtigkeit.

Nach dem Verhalten des Ricins gegen Amygdalin, Emulsin, Alkali ohne Amygdalin, wie es sich in den Versuchen 14, 15, 16 gezeigt hat, fühle ich mich bewogen, mich weder der Ansicht Boerner's, der im Gegensatz zu Ritthausen und Bower eine dem Emulsin ähnliche Substanz in den Ricinussamen annimmt, anzuschliessen, noch der seiner Gegner, welche an eine amygdalinartige Substanz in den Ricinussamen glauben. Boerner mag ja vielleicht Recht haben, aber beweisende Versuche für seine Ansicht fehlen noch.

17. Verhalten des Ricins zur Dialyse:

Aus 16 g enthülster alter Sem. Ricini wird eine Emulsion hergestellt und filtrirt. Das Filtrat wird zur Hälfte (25 cc) auf den Dialysator gebracht und 3 Tage lang der Dialyse unterworfen, wobei die oft gewechselte, ausserhalb befindliche Wassermenge immer 3 l betrug. In diesem Dialysatwasser liess sich nach dieser Zeit und nachdem dasselbe vorsichtig concentrirt worden war, eine nicht unbeträchtliche Menge von Phosphorsäure, sowie auch einige Salze, namentlich Kalk, constatiren, aber kein Ricin.

Der Versuch gelang ebenso, wenn statt 16 g nur 1 g Samen verwendet wurde. Der Inhalt des Dialysators war auch jetzt stark giftig. Ich glaube daraus schliessen zu dürfen, dass das Ricin fast gar nicht dialysationsfähig ist, so dass man also die S. 79 besprochene Darstellung als eine quantitative ansehen kann. Bei sehr kleinen Mengen verliert man leicht dadurch etwas, dass es die Poren der Membran erfüllt und verstopft. Man kann diese Menge durch Extraction der Membran mit 10 %iger Kochsalzlösung aber wiedergewinnen.

18. Verhalten des Ricins zu Schwefelkohlenstoff:

In seiner 1888 erschienenen Pharmakognosie sagt Prof. Menthien, dass *das Ricinusgift sich mit Schwefelkohlenstoff leicht extrahiren lasse*, woher das damit ausgezogene Oel giftiger sei als das ausgepresste. Nach Menthien gehört das Ricinusgift zu den „scharfen" Stoffen. Auf ihm beruhe die purgative Wirkung des Oels und die toxische der Ricinussamen und des Presskuchens. Um mich von der Richtigkeit dieser Ansicht zu überzeugen, extrahirte ich 10 g Presskuchen bei 30° C. 14 Stunden lang mit Schwefelkohlenstoff und verdunstete sodann das filtrirte Extract bei derselben Temperatur (30° C.). Der Verdunstungsrückstand, der noch Spuren von Oel ent-

[1]) Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Oelsamen. 1872.

hielt, wurde theils mit physiologischer Kochsalzlösung, theils mit 10%iger ClNa-Lösung 1 Stunde lang digerirt und dann filtrirt. Die Filtrate hätten jetzt alles Ricin enthalten müssen; es erwies sich bei einem Blutversuche aber als absolut wirkungslos. Das Ricin ist somit nicht in Schwefelkohlenstoff löslich und daher auch nicht mit dem Menthien'schen Stoffe identisch, über den ich keine Veranlassung hatte, weitere Versuche anzustellen. Auch trockenes Ricin löste sich in Schwefelkohlenstoff nicht.

19. Verhalten zu Glycerin:

5 g Sem. Ricini werden mit Glycerin verrieben; dann wird die Masse durch Leinwand gepresst und die erhaltene trübe Flüssigkeit mit Aetheralkohol gemischt; es entsteht eine Fällung, die von der Flüssigkeit abfiltrirt wird. Der 4. Theil des mit Wasser aufgenommenen Filterrückstandes wird einer Katze subcutan injicirt. Das Thier stirbt an intensiver Entzündung des Magens und Darms. Das Ricin hatte sich somit nach Analogie der unorganisirten Fermente in Glycerin gelöst und war aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt, aber nicht unwirksam geworden. Reines Ricin löst sich ebenfalls in Glycerin.

20. Dieses Verhalten zu Alkohol und Aether wurde seiner grossen Wichtigkeit wegen für die Darstellung des Ricins noch in besonderen Versuchen geprüft.

20 g alter Ricinussamen werden mit viel 96%igem Alkohol verrieben. Die beim Stehen sich bildende obere klare Schicht wird mehrmals abgegossen, der Alkohol wird erneuert. Nach etwa 48-stündigem Stehen wird die Masse filtrirt und mit Alkohol ausgewaschen. Der Filterrückstand wird für mehrere Stunden in einen 30° C. warmen Behälter gebracht, um den Alkohol vollends abdunsten zu lassen. Der so getrocknete Filterrückstand wird mit Wasser und in einem zweiten Versuche mit 10%iger ClNa-Lösung je zu einer Emulsion verarbeitet; letztere werden filtrirt. Das weingelbe klare Filtrat erweist sich bei beiden als in hohem Grade ricinhaltig und giftig. Alkohol löst also das Ricin nicht und vernichtet es entweder gar nicht oder nur bei sehr langer Einwirkung. Dazu stimmt, dass trockenes Ricin selbst bei wochenlanger Aufbewahrung unter Alkohol sich in diesem absolut nicht löst und seine Wirksamkeit nur langsam einbüsst.

Ein in analoger Weise mit Aether hergestelltes Präparat zeigt dieselbe giftige Wirkung, woraus wir schliessen können, dass auch durch Aether bei kurzdauernder Einwirkung die Löslichkeit und Activität des Ricins in keiner Weise beeinträchtigt wird, wohl aber kann man Alkoholäther anwenden, um das Ricin aus seinen Lösungen zu fällen. Wäre das Ricin ein Harz oder eine Harzsäure oder das Anhydrid einer solchen, so würde es sicher in Alkohol löslich sein oder in Aether.

21. Verhalten gegen trockene Hitze:

20 Stück lufttrockener alter Ricinussamen werden bis zur Gewichtsconstanz bei einer von 30—110° C. sehr langsam ansteigenden Temperatur getrocknet. Vor dem Trocknen wogen sie 6,4 g, nach demselben 5,1 g. Das Trocknen bei 110° C. dauerte 12 Stunden. Nachdem die Samen mit Wasser emulsionirt worden, was nur schwer

gelingt, wird die Emulsion filtrirt und auf Ricin verarbeitet. Es ergibt sich ganz dieselbe Menge Ricin, welche aus nichtgetrockneten Samen erwartet werden konnte; auch war dasselbe sehr giftig. Wir gelangen somit zu dem Resultate, dass durch trockene Hitze von 110° C. das in den Samen befindliche Ricin seine Giftigkeit nicht einbüsst. Wir wissen durch Salkowski, dass dieser Satz auch für das tryptische Ferment der Pancreas gilt. Seine Richtigkeit liess sich auch leicht für das reine, über H_2SO_4 getrocknete Ricin nachweisen.

22. Verhalten gegen Kochen:

Ich kann mich hier kurz fassen, indem ich sage, dass alle Darstellungsversuche, bei welchen gekocht wurde, ein absolut unwirksames Ricin lieferten, gleichgültig, ob die Reaction der kochenden Lösung neutral, sauer oder alkalisch war. Auch alle anderen Autoren haben längst gefunden, dass die Ricinussamen durch Kochen entgiftet werden. Lösungen des reinen Ricins wurden schon bei unter 100° C. unter Coagulation des Ricins unwirksam, so dass sie in der 100fachen Menge der vorher tödtlich wirkenden Dose vertragen wurden.

Es können uns diese Resultate nicht wundern, denn alle unorganisirten Fermente werden durch feuchte Hitze vernichtet, auch wenn sie trockene vertragen.

23. Verhalten gegen Wasserstoffsuperoxyd:

Da eine aus einer Ricinlösung und dem doppelten Volumen 3%iger Wasserstoffsuperoxydlösung bestehende Mischung noch nach mehrstündigem Stehen die typische Blutwirkung zeigt, so ergibt sich daraus, dass Wasserstoffsuperoxyd das Ricin nicht sofort unwirksam macht. Dass das H_2O_2 nicht etwa schon vor dem Zusatz zum Ricin zersetzt war, wurde durch einen besonderen Versuch festgestellt; ferner entwickelte es beim Stehen mit dem Ricin langsam, aber fortwährend Sauerstoffblasen. Ich habe diesen Versuch mit H_2O_2 nur deshalb angestellt, weil sich in der Literatur die Behauptung findet, das Wasserstoffsuperoxyd vernichte alle Fermente oder wenigstens die unorganisirten. Für Ricin trifft diese Angabe also nicht zu.

24. Das Verhalten des Ricins zum Blut kann man zwar auch sehr gut als chemische Reaction zum Nachweis desselben verwenden; ich ziehe es jedoch vor, über diese Reaction erst im physiologischen Theile ausführlich zu sprechen.

25. Löslichkeitsverhältnisse:

Um das trockene Ricin zu lösen, thut man am besten, es zunächst mit einer kleinen Menge 10%iger Kochsalzlösung zu übergiessen, wobei es sehr schnell in Lösung geht. Diese Lösung kann man dann mit destillirtem Wasser beliebig verdünnen, ohne dass ein Ausfallen eintritt. Will man das trockene Ricin direct in Aq. dest. lösen und übergiesst es selbst mit einer recht grossen Menge desselben, so geht es gar nicht oder nur unvollkommen in Lösung. Aus den frischen oder getrockneten Samen dagegen lässt sich das Ricin mit destillirtem Wasser wohl extrahiren, wenn auch unvollkommen, weil die Salze der Samen, sowie die anderen Eiweissstoffe die Lösung begünstigen. Aus der Lösung in destillirtem Wasser lässt er sich durch Sättigen derselben mit Ammoniumsulfat vollkommen, durch Sättigen mit Magnesiumsulfat aber nur unvollkommen ausfällen, wohl

dagegen vollkommen auch durch Sättigen gleichzeitig mit Magnesium- und mit Natriumsulfat. In unvollkommen gesättigten Lösungen dieser und vieler anderer Salze dagegen ist es gut löslich, so lange die Reaction neutral ist.

Aus den verschiedensten Lösungen kann es niedergerissen werden, wenn man voluminöse Niederschläge erzeugt. Naturgemäss ist diese Fällung meist keine vollkommene; sie wird ferner durch Waschung des Niederschlags mit 10%igem Chlornatrium wieder aufgehoben.

In sehr verdünnten Mineralsäuren ist das trockene Ricin löslich. Versetzt man dagegen das in 10%igem ClNa gelöste Ricin in verdünnten Säuren oder Alkalien, so wird es ausgefällt. Diese Reaction lässt sich zur Reindarstellung des Ricins mit verwenden.

Erhitzt man die Ricinlösung zum Kochen, so fällt das Ricin, wie schon sub Nr. 22 bemerkt wurde, unter Gerinnung aus und löst sich auch beim Abkühlen nicht wieder. Bekanntlich gibt es auch Gifte, wie z. B. das Condurangin, welche in der Hitze gerinnen, beim Abkühlen sich aber langsam wieder lösen. Das Ricin gehört also zu dieser Gruppe von Körpern nicht, sondern verhält sich ganz wie ein Eiweisskörper. Das Filtrat des Ricins enthält dann überhaupt nichts Organisches mehr.

Lässt man das Ricin sehr lange unter Aether und Alkohol, in denen es sich nicht löst, stehen, so wird es allmählig auch in Wasser schwer löslich und geht in seiner Wirksamkeit zurück.

In den Samen ändert es selbst bei 30jährigem Liegen derselben seine Löslichkeitsverhältnisse ebenso wenig als seine Giftigkeit.

Resumé.

Fragen wir uns jetzt, wohin wir nach Obigem das Ricin rechnen müssen, so ergeben sich meiner Meinung nach folgende Schlussfolgerungen über die chemische Natur desselben:

1. Da durch die oben angegebenen Reagentien, wie Essigsäure und Ferrocyankalium, Kochen ohne weiteren Zusatz, Kochen mit Salpetersäure, Jodquecksilberjodkalium sich in den betreffenden Präparaten ein Niederschlag, und ferner durch die Biuretreaction sich charakteristische Farbenreactionen hervorrufen liessen, und da andererseits bei Thierversuchen die durch Essigsäure und Ferrocyankalium gefällte Substanz sich als giftig erwies, so ist dieselbe aller Wahrscheinlichkeit nach ein Eiweisskörper, und zwar vielleicht eine sogen. Phytalbumose (vgl. S. 77—78).

2. Gegen die Annahme eines Alkaloids spricht die Thatsache, dass die Substanz durch Kochen unwirksam wird, während trockene Hitze von 100° C. das Gift nicht zerstört.

3. Gegen die Glycosidnatur spricht der Umstand, dass sich durch Kochen des Ricins mit Säuren kein Zucker abspalten lässt, und dass sich die Substanz durch Bleiessig selbst in ammoniakalischer Lösung nicht ausfällen, sondern nur theilweise mit niederreissen lässt.

4. Ferner handelt es sich auch nicht um eine Blausäuremuttersubstanz oder gar um Blausäure selbst, denn sowohl die Blausäure als ihre nach einigen Autoren in den Ricinussamen vor-

kommende Muttersubstanz, das Amygdalin, sind in Alkohol löslich. Ferner gelang es mir nie, aus reinem Ricin Blausäure abzuspalten.

5. Ebenso kann es sich auch nicht um eine organische Säure handeln, denn diese würde vermuthlich nicht in gleicher Weise bei der Extraction der Samen mit Säuren und Alkalien in Lösung gehen, wie das Ricin es thut, und würde ferner wohl durch Bleiessig sich haben ausfällen lassen.

6. Es kann sich überhaupt nicht um einen krystallisirbaren Körper handeln, da festgestellt worden ist, dass die Substanz selbst bei 72stündigem Verweilen im Dialysator die Dialysenmembran nicht oder doch nur in sehr geringer Menge durchdringt, selbst wenn die Verhältnisse der Dialyse so günstig wie möglich gewählt werden. Da der Dialysenrückstand noch am Ende des Versuches seine volle Giftigkeit besass, so scheint mir bewiesen zu sein, dass es sich nicht um ein Gemenge eines nicht dialysirbaren inactiven Körpers mit einem activen dialysirbaren handelt, sondern um ein nicht dialysationsfähiges Gift. Eine organische Säure konnte es kaum sein, denn diese würde vermuthlich die Membran durchdrungen haben. Wissen wir doch durch Dragendorff und Podwyssotzki, dass selbst die Ergotinsäure, welche zu den complicirtesten organischen Säuren gehört, dialysationsfähig ist. Zwei andere organische Säuren freilich, die Quillajasäure und die Polygalasäure, dialysiren nach Kobert nicht oder wenigstens nur in Spuren. An einen solchen Körper konnte man allerdings noch denken. Doch wurde diese Annahme schon durch das Fehlen aller glycosidischen Eigenschaften, sowie durch das bereits erwähnte Verhalten des Ricins gegen Eiweissreagentien ausgeschlossen, wodurch dasselbe als Eiweisskörper charakterisirt wird.

7. Es gibt in vielen Pflanzen unorganisirte Fermentsubstanzen, welche zu den Eiweisskörpern, und zwar zu den Albumosen gerechnet werden müssen. Dieselben sind manchmal in den Samen besonders reichlich vorhanden. Es lag daher nahe, auch hier an eine derartige Substanz zu denken.

Es ist bekannt, dass in rein chemischer Beziehung bis jetzt die Kenntniss der sogen. „ungeformten Fermente“, wie des Papaïns, Emulsins, Invertins etc., eine noch sehr lückenhafte ist, doch sind, besonders durch neuere Untersuchungen, wenigstens einige allgemeine Eigenschaften derselben festgestellt worden. Zu diesen gehört:

a) Ihre Zugehörigkeit zu der grossen Gruppe der Eiweisskörper, und zwar der in Wasser resp. in Salzlösungen löslichen.

b) Als Charakteristicum vieler dieser Substanzen wird ihre Fähigkeit angeführt, selbst durch lange dauerndes Erhitzen bei Temperaturen von 100—115° C. ihre Wirksamkeit nicht zu verlieren, falls die Temperatur zu Anfang nur langsam gesteigert wurde und falls die Substanzen absolut trocken sind.

c) Kochen in wässeriger Lösung vernichtet sie dagegen sofort.

d) Die Fermente haben alle eine grosse Neigung, beim Herausfallen indifferenter Niederschläge mitgerissen zu werden [1]).

---

[1]) Brücke, Sitzungsbericht der Wiener Academie, Bd. **43**, 1861, p. 601. Ferner A. v. Heltzl, Beitr. z. Lehre v. Verdauungsfermente des Magensaftes. Inaug.-Dissert. Dorpat 1864.

e) Alkohol vernichtet die ungeformten Fermente nicht, falls die Einwirkung eine nur kurzdauernde ist.

f) Die meisten lösen sich auch in Glycerin und werden aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt [1]).

g) Die meisten Fermente, z. B. das Pepsin, diffundiren nicht durch Membranen [2]).

h) Sie besitzen auffallende physiologische Wirkungen, einige besonders auf Fibringerinnung des Blutes. Einige wenige bilden starke Gifte. Dahin gehört z. B. das von Dupetit [3]) in Boletus edulis, Agaricus campestris, Agaricus phalloides, Agaricus rubescens, Agaricus vaginatus und Agaricus caesareus gefundene Ferment, die Mykozymase.

Vergleichen wir diese Charakteristica der ungeformten Fermente mit den Eigenschaften, die der von uns untersuchte Körper zeigt, so drängt sich allerdings die Vermuthung, ja sogar die Ueberzeugung auf, dass wir es hier mit einem echten Fermente zu thun haben.

Andererseits dürfen wir uns nicht verhehlen, dass es sich um einen in den Augen eines Chemikers zwingenden Beweis nicht handeln kann, denn die vielfachen Bemühungen, die ungeformten Fermente zu isoliren, haben bei der bisher so mangelhaften Kenntniss derselben doch nur Resultate ergeben, deren Richtigkeit noch keineswegs über jeden Zweifel erhaben ist. *„Es gelingt,“* sagt Bunge [4]), *„in der That, aus fermenthaltigen Lösungen Niederschläge zu gewinnen, denen die fermentirende Eigenschaft noch anhaftet. Doch haben wir keine Garantie dafür, dass diese stets amorphen Niederschläge chemische Individuen seien. So oft man sie einer Elementaranalyse unterworfen hat, ergab sich eine Zusammensetzung, welche der der Eiweissstoffe und Peptone sehr ähnlich ist. Wir können gar nicht wissen, ob das Ferment nicht vielleicht bloss einen kleinen Bruchtheil des analysirten Stoffgemenges ausmacht, so klein, dass er das Resultat der Analyse kaum beeinflusst.“*

Fassen wir das Gesagte zusammen, so können wir die Resultate der vorstehenden chemischen Untersuchungen in etwa folgender Weise präcisiren:

Das Ricin ist ein Eiweisskörper, eine sogen. Phytalbumose, und gehört zu der Gruppe der „ungeformten“ Fermente. Mit den Glycosiden und den Säureanhydriden hat es bestimmt nichts zu thun.

---

[1]) v. Wittich, Pflüger's Arch. 1869, Bd. **2**, p. 193 u. 1870, Bd. **3**, p. 339.
[2]) Krasilnikow, Medicinski Westnik 1864.
[3]) Chemisches Centralblatt 1889, Bd. **1**, Nr. 21, p. 695.
[4]) G. Bunge, Lehrb. d. phys. u. pathol. Chemie. Leipzig 1887, p. 167.

C. Pharmakologische Versuche über das Ricin aus Ricinus communis.

I. Wirkung des Ricins auf das Blut und dessen Bestandtheile.

1. Wirkung auf defibrinirtes Blut.

Die bei weitem interessanteste und wichtigste Wirkung des Ricins ist die auf das Blut. Bevor ich dieselbe einer genaueren Besprechung unterziehe, halte ich es für nothwendig, zu betonen, dass dieselben von mir nur mit frisch dargestelltem Ricin, welches niemals vorher in Pulverform trocken vorhanden gewesen war, angestellt worden sind. Prof. Kobert hat dieselben jedoch einer sorgfältigen Revision und Erweiterung unterzogen und dabei auch reines trockenes Ricin verwendet, welches zu Versuchen natürlich immer gelöst wurde und neutral reagirte. Es ist zu merken, dass durch das Trocknen die Wirkung etwas abgeschwächt wird, aber nicht erheblich.

Das von mir hauptsächlich verwendete Präparat wurde auf folgende Weise hergestellt.

Enthülste frische Sem. Ricini werden mit 10%iger NaCl-Lösung zerrieben, emulsionirt; die Emulsion wird filtrirt. Das Filtrat wird mit überschüssigem Magnesiumsulfat versetzt, wodurch eine Fällung entsteht. Das überschüssige Magnesiumsulfat krystallisirt in der Kälte aus und kann, wenigstens zum Theil, leicht entfernt werden; zum Theil dagegen wird das Präparat durch Dialyse von ihm befreit. Der so von den Salzen theilweise gereinigte Dialysenrückstand wird mit Wasser und so viel kohlensaurem Na aufgenommen, bis er sich vollkommen gelöst hat und schwache, aber deutliche alkalische Reaction zeigt. In anderen Fällen wurde der Dialysenrückstand in wenig 10%iger ClNa-Lösung aufgenommen und dann mit destillirtem Wasser stark verdünnt. Manchmal wurde die Verdünnung auch mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen. Die Bestimmung der Ricinmenge wurde stets mittelst Trocknen und Veraschen berechnet, indem alles Organische für Ricin genommen wurde.

Versuch 1.

1 cc der so verdünnten Lösung, dass 1 cc 1 mg Ricin enthält, wird mit 1 cc Kaninchenblut und 18 cc physiologischer NaCl-Lösung versetzt und nach 10 Minuten filtrirt. — 1 Controllportion wird ebenso gemischt, doch ohne Gift gelassen und ebenfalls nach 10 Minuten filtrirt. Bei der Filtration liefert die Controllportion ein Filtrat, welches fast sämmtliche rothe Blutkörperchen enthält. Die vergiftete Portion dagegen liefert ein **wasserklares** Filtrat, und auf dem Filter bleibt ein Klumpen, bestehend aus den scheinbar durch Fibrin mit einander verklebten rothen Blutkörperchen.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 20000.

Versuch 2.

Dieser Versuch wird in gleicher Weise mit Kaninchenblut ausgeführt wie Versuch 1, nur mit dem einen Unterschiede, dass die Ricinlösung noch dreifach verdünnt worden war, so dass in dem einen verwandten Cubikcentimeter also nur $^1/_3$ mg Gift enthalten war. Nach 30 Minuten wird filtrirt. Bei der ersten Filtration gehen einige Blutkörperchen durch, bei der zweiten durch dasselbe Filter jedoch nicht mehr. Dieselben klumpen vielmehr wie vorhin zusammen. Bei der Controllportion ist auch durch vielmaliges Filtriren keine Aenderung der Blutflüssigkeit zu erzielen.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 60000.

Beobachtet man den Vorgang dieser Zusammenballung im Reagenzglase mit der Lupe, so fällt uns auf, dass schon nach Zusatz von stark verdünnter Ricinlösung nach einigen Minuten sich einzelne kleine Flocken bilden, von denen jede aus mehreren rothen Blutkörperchen besteht. Nach Verlauf von nochmals einigen Minuten tritt auch eine Verklebung dieser Flocken unter einander ein, wonach sich die Coagula langsam zu Boden senken, einen Klumpen bildend, der geronnenem Blute äusserst ähnlich sieht. Der Process der Verklebung oder Gerinnung schreitet offenbar noch längere Zeit hindurch weiter fort, denn wenn das Präparat noch etwa 1—2 Stunden ruhig gestanden hat, hat die am Boden sitzende Masse bereits eine derartige Consistenz erhalten, dass sie bei vorsichtiger Entfernung aus dem Reagenzglase dessen Abguss darstellt. Die über den rothen Blutkörperchen beim Stehen sich bildende Schicht besteht aus klarer Flüssigkeit, welche trotz Schüttelns bei einer etwa vorgenommenen Filtration ebenso klar durch das Filter geht.

Versuch 3.

1 cc einer Lösung von trockenem, reinem Ricin in 10%iger Kochsalzlösung, enthaltend 1 mg Ricin wird mit 23 cc physiologischer Kochsalzlösung und 1 cc Rinderblut versetzt. Nachdem während einer halben Stunde die Mischung mehrmals sanft umgeschüttelt worden war, wird sie filtrirt und ergibt auf dem Filter eine rothe Masse und im Filtrat eine klare hellgelbe Flüssigkeit.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 25000.

Versuch 4.

8 cc ganz frisch defibrinirtes, unverdünntes Hundeblut werden mit 20 cc einer 0,8%igen Lösung von reinem trockenen Ricin in 10%iger Kochsalzsolution vermischt, mehrmals sanft geschüttelt und nach 1 Stunde, nachdem eben nochmals geschüttelt worden war, aufs Filter gebracht. Zur Controlle wird ein ganz eben solches Gemisch nur ohne Ricin, ebenso behandelt und auch auf ein Filter gebracht. Dann werden beide Filter mit viel physiologischer Kochsalzlösung nachgewaschen. Während das Filtrat der Ricinmischung farblos ist und bleibt, gehen von der Controllportion, namentlich beim Nachwaschen, fast alle Blutkörperchen ins Filtrat. Das Filter wird dabei

leer, während das Ricinfilter eine voluminöse Masse enthält, welche genau wie Blutkuchen aussieht.

Man ersieht aus diesen Versuchen, welche bei Kaninchen-, Rinder-, Pferde-, Ziegen-, Schafs-, Hunde-, Katzen-, Tauben-, Hühner- und Menschenblut bei nicht zu starker Verdünnung positiv ausfielen, dass das Ricin die Abscheidung einer unfiltrirbaren rothen Masse aus dem defibrinirten Blute veranlasst, welche mit Blutkuchen grosse Aehnlichkeit hat. Auch unter dem Mikroskope betrachtet erinnert der Process entschieden an die Gerinnung des nicht defibrinirten Blutes.

Uebrigens scheint das in 1%iger Kochsalzmischung untersuchte Blut verschiedener Thiere ein graduell verschiedenes Verhalten gegen das Ricin zu haben. So tritt der besprochene Process im Kaninchenblute z. B. ungleich energischer, nämlich noch bei einer Verdünnung des Giftes von 1 : 60000 ein, während beim Katzenblute schon eine Verdünnung des Ricins von 1 : 20000 kein ganz blutkörperchenfreies Filtrat mehr lieferte. Im verdünnten Blute von Amphibien (Fröschen) und Reptilien (Kreuzottern) musste die Concentration eine noch viel grössere sein. Das Blut der Vögel (Hühner, Tauben) stand zwischen dem der Säugethiere und Amphibien. Diese Verschiedenheit des Verhaltens verschiedener Säugethier-Blutarten kann uns nicht wundern; haben doch noch neuerdings Krüger[1]) einerseits und Marchand[2]) und Cahn[3]) andererseits auf ähnliche Verschiedenheiten hingewiesen.

Der eben beschriebene, so sehr merkwürdige Vorgang legte zunächst die Frage sehr nahe, von welchen Theilen des Blutes er ausgehe, ob vom Serum oder von den Blutkörperchen. Er zwingt uns ferner, die Beziehungen zum Fibrin zu untersuchen. Die meisten der hierzu nothwendigen Versuche hat Prof. Kobert selbst angestellt und mir zur Veröffentlichung überlassen.

2. Wirkung auf Blutserum.

Versuch 5.

5 cc Serum von Hundeblut werden mit gleichfalls 5 cc Ricinlösung (= 57,5 mg) Ricin versetzt und geschüttelt, wobei binnen 5 Stunden eine deutliche Trübung[4]) entsteht. Nach mehrtägigem Stehen ist sonst keine Veränderung der Flüssigkeit zu constatiren, jedoch hat sich ein deutlicher Bodensatz gebildet.

Somit wird, wie es scheint, das Serum vom Gifte ebenfalls in der uns interessirenden Richtung alterirt, d. h. es kommt zu einem

---

[1]) F. Krüger, Ueber die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffes verschiedener Thiere gegen zersetzende Agentien. Zeitschr. für Biologie Bd. **24**, 1887, p. 318.

[2]) Marchand, Ueber die Wirkung der chlorsauren Salze im Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. **22**, 1887, p. 201; Bd. **23**, 1887, p. 273.

[3]) Cahn, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen der chlorsauren Salze. Ibidem.

[4]) Herrn Stillmark ist diese Veränderung entgangen, doch habe ich sie nie vermisst. Kobert.

Niederschlage. Dieser Niederschlag bildete sich merkwürdiger Weise bei verdünntem Serum schneller als bei unverdünntem, wie nachfolgender Versuch zeigt.

Versuch 6.

1 cc unverdünntes centrifugirtes Serum einer (fiebernden) Katze wird zu gleichen Theilen mit 1%igem Ricin (in 10%igem ClNa gelöst) vermischt, ohne dass sich sofort etwas Merkliches änderte.

1 cc desselben Serums mit 9 cc Aqua dest. verdünnt und dann mit 2 cc der Ricinlösung versetzt, gibt dagegen fast augenblicklich eine flockige Fällung.

Wurde jetzt die erste noch klare Portion ebenfalls mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnt, so entstand auch hier sofort ein Niederschlag.

Versuch 7.

5 cc centrifugirtes klares Rinderblutserum, wenige Stunden alt, werden mit 10%iger physiologischer Kochsalzlösung und 2 cc einer 1%igen Lösung von Ricin in 10%iger ClNa-Solution geschüttelt, wobei sofort ein flockiges Gerinnsel entsteht, welches sich abfiltriren lässt. Das Filtrat mit einigen Tropfen von defibrinirtem Blute versetzt ergibt keine Gerinnung mehr.

Versuch 8.

2 cc centrifugirtes klares Rinderblutserum, wenige Stunden alt, werden mit 3 cc physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und sodann mit 2 cc einer 1%igen Solution von Ricin in physiologischer Kochsalzlösung versetzt, geschüttelt und dann eine halbe Stunde sich selbst überlassen. Es hat sich ein deutlicher weisser Niederschlag gebildet.

Versuch 9.

Frisches Blut eines Hahnes wird fünffach mit 10%iger Kochsalzlösung verdünnt und dann centrifugirt. Von dem dabei gewonnenen Serum werden 9 cc mit 1 cc einer 5%igen Solution von Ricin in 10%ige Kochsalzlösung versetzt und geschüttelt, wobei sofort ein Niederschlag eintritt.

Wir sehen also, dass das Ricin im Serum des Hunde-, Rinder- und Hahnenblutes, gleichgültig, ob dieses mit Kochsalzlösung verdünnt ist oder nicht, einen abfiltrirbaren Niederschlag hervorruft. Dieser hatte in allen Fällen eine weisslichgelbe Farbe und war im Gegensatz zu dem im defibrinirten Blute entstehenden nicht ein zusammenhängendes Gerinnsel, sondern bestand aus einzelnen Flocken, welche nur wenig Neigung hatten, unter einander zu verkleben. Im verdünnten Serum bildete er sich auffallender Weise rascher als im unverdünnten.

3. Wirkung auf rothe Blutkörperchen resp. deren Bestandtheile.

Die hier in Frage kommenden Versuche mussten naturgemäss in zweierlei Weise angestellt werden, nämlich mit intacten, durch Centrifugiren nach Alex. Schmidt gewonnenen und gewaschenen Blutkörperchen, dann mit Blutkörperchenlösung, dann mit Stroma und zuletzt mit Hämoglobin.

a) Wirkung auf intacte rothe Blutkörperchen.

Versuch 10.

Frisches Pferdeblut wurde nach dem Defibriniren 6 Stunden lang centrifugirt und dann der sehr dicke Körperchenbrei noch 3mal mit 2%iger Natriumsulfatlösung verrührt und von Neuem centrifugirt. So wurde ein Blutkörperchenbrei erhalten, welcher vom Serum so gut wie nichts mehr enthielt. Vermischte ich jetzt 5 cc dieses Breies mit dem doppelten Volumen einer 5%igen Lösung von Ricin in 5%igen ClNa, so entstand sofort ein Bodensatz, welcher auch beim Zusatze des zehnfachen Volumens von physiologischer Kochsalzlösung sich nicht wieder auflöste. Die Farbe dieses Bodensatzes war blutroth, seine Consistenz war nicht so fest wie bei den Versuchen mit defibrinirtem Blute, aber sie war doch bei Weitem nicht so gering wie bei den Versuchen mit Serum.

Versuch 11.

1 cc Blutkörperchenbrei aus gut centrifugirtem Rinderblut wird in 99 cc physiologischer Kochsalzlösung suspendirt und zu 24 cc von dieser Mischung 1 cc einer 1%igen Ricinlösung gesetzt. Nach mehrmaligem Schwenken des Reagenzglases macht sich ein Zusammenballen der Blutkörperchen bemerkbar, so dass beim Aufgiessen auf ein Filter ein klares blutkörperchenfreies Filtrat erhalten wird, bei einer ebenso, nur ohne Ricin, behandelten Controllportion aber nicht.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 2500.

Versuch 12.

Von der Blutkörperchen-Kochsalzmischung des vorigen Versuches werden 50 cc mit 2 mg Ricin versetzt. Nachdem 5 Minuten lang das Glas sanft geschüttelt worden ist, wird filtrirt. Das Filtrat enthält nicht ein einziges Blutkörperchen; dieselben bilden vielmehr auf dem Filter eine Art Blutkuchen.

Concentration des Ricins in der Mischung = 1 : 25000.

Wir sehen also, dass das Ricin auf isolirte rothe Blutkörperchen ganz in analoger Weise einwirkt wie auf defibrinirtes Blut, d. h. es bildet sich selbst bei mehr als zwanzigtausendfacher Verdünnung ein Gerinnsel, welches geronnenem Blute sehr ähnlich aussieht. Dasselbe schien beim Entstehen in defibrinirtem Blute ein festeres Gefüge zu haben, als bei der Bildung aus

centrifugirten Blutkörperchen. Wurde dasselbe mit sehr viel destillirtem Wasser übergossen, so löste es sich nicht auf, gleichgültig, ob es aus defibrinirtem Blute oder aus Blutkörperchen dargestellt worden war; dagegen gab es sein Hämoglobin an das destillirte Wasser allmählig ab und wurde weiss. Auch dieses Verhalten erinnert an das des Fibrins. Während jedoch Fibrin beim Schütteln mit Wasser sich stets in Fasern auflöst, zeigt unsere Substanz dabei ein flockiges Gefüge.

b) Wirkung auf Blutkörperchenlösung.

Es war nach dem Obigen zu erwarten, dass auch bei Zusatz von Ricin zu gelösten Blutkörperchen eine Gerinnung eintreten müsste. Dieser Erwartung entsprach

Versuch 13.

Frisches defibrinirtes Rinderblut wurde in der bei Versuch 10 beschriebenen Weise centrifugirt und die Blutkörperchen gewaschen. Aus dem Blutkörperchenbrei wurde durch Zusatz von destillirtem Wasser eine möglichst concentrirte Lösung gemacht und diese filtrirt. Zu 9 cc des intensiv rothen klaren Filtrates wurde 1 cc einer 1%igen Ricinlösung gesetzt und etwas geschüttelt, wobei fast unmittelbar eine hellrothe flockige Fällung entstand, welche auf dem Filter mit destillirtem Wasser sich leicht farblos waschen liess und der in den Versuchen 9—11 beschriebenen Substanz durchaus ähnlich war.

Der Versuch wurde mit Pferde- und Hundeblut mit gleichem Resultate wiederholt. Damit ist bewiesen, dass Ricin auch mit Blutkörperchenlösung einen fibrinartigen Niederschlag gibt.

c) Wirkung auf Stromata.

Nach dem Resultate der letzten Versuche stand zu erwarten, dass auch von Hämoglobin befreite rothe Blutkörperchen mit Ricin einen Niederschlag geben würden. Zur Entscheidung dieser Frage führte

Versuch 14.

Eine Portion Stromata aus frischem Pferdeblut, welche durch Behandeln der mittelst Centrifuge gewaschenen rothen Blutkörperchen mit kohlensaurem Wasser gewonnen worden waren, wurden in physiologischer Kochsalzlösung suspendirt und mit dem gleichen Volumen einer 1%igen Ricinlösung in 5%iger Kochsalzsolution versetzt. Nach einigem Schütteln hatten die vorher leicht flottirenden lockeren „Schatten“ sich zu einem Niederschlag zusammengeballt, welcher sich abfiltriren und mit destillirtem Wasser auswaschen liess.

Ich will nicht verhehlen, dass dieser Versuch von mir nur einmal angestellt worden ist, weil die Darstellung der Stromata mir grosse Schwierigkeiten verursachte. Jedenfalls lässt sich das Resultat desselben nur in dem Sinne deuten, dass auch die Substanz der Stromata durch Ricin zu einer festeren Eiweissmasse ganz

oder theilweise umgewandelt wird, welche in destillirtem Wasser nicht mehr in dem Grade aufquillt und unsichtbar wird, wie die Stromata allein es thun.

d) Wirkung auf Hämoglobin.

Nach dem Vorhergehenden war es nicht sicher, ob das Ricin mit Hämoglobin oder besser mit Oxyhämoglobin eine Fällung ergeben würde. Die Entscheidung darüber gab

Versuch 15.

Feuchte Hämoglobinkrystalle aus Pferdeblut wurden mit so viel 10%iger Kochsalzlösung verrieben, dass eine 1%ige Oxyhämoglobinlösung entstand. Dieselbe wurde filtrirt und mit dem halben Volumen einer 5%igen Ricinlösung (in 10%igem ClNa) versetzt, ohne dass weder sofort, noch nach Schütteln oder längerem Stehen ein Niederschlag eingetreten wäre. Wurde jetzt Sodalösung zugefügt, so fiel wohl das Ricin aus, aber unverändert, und das Hämoglobin blieb in Lösung.

Dieser Versuch zeigt, dass das Hämoglobin sich ebenso wenig an der Ricingerinnung activ betheiligt, als an der Fibringerinnung.

4. Wirkung auf undefibrinirtes Blut resp. Theile desselben.

Nach allem Obigen sollte man erwarten, dass die Fibringerinnung im nativen Blute um so rascher und intensiver eintreten werde, je mehr Ricin zugesetzt wird. Dieser Voraussetzung entsprechen die Thatsachen aber nicht. Dies zeigen die nächsten Versuche, welche zunächst mit allen Bestandtheilen des undefibrinirten Blutes vorgenommen wurden.

a) Wirkung auf ganzes undefibrinirtes Blut.

Versuch 16.

Der Art. Carotis comm. einer Katze werden 3 Portionen natives Blut von je 20 cc entnommen, welche wir mit A, B und C bezeichnen wollen. Sie befinden sich in gleich grossen Masscylindern.

Portion A erhält einen Zusatz von 1 cc einer Ricinlösung, welcher 28,7 mg Ricin und 52 mg Salze (Sulfate und Chloride) enthält. Mit diesem Zusatz wird das Blut durch vorsichtiges Umschütteln vermischt.

Portion B erhält als Zusatz die Asche von 1 cc derselben Lösung, d. h. also die Gesammtmenge der Chloride und Sulfate, welche A erhielt. Mischung erfolgt wie bei A.

Portion C erhält gar keinen Zusatz, wird aber ebenso wie A und B geschüttelt.

Nach 7 Minuten lassen sich B und C umkehren ohne auszufliessen; sie sind also wenigstens an der Oberfläche geronnen.

Portion A ist noch nach 12 Minuten ganz flüssig. Erst in der

15. Minute gelingt der Umkehrversuch, wenn er sehr vorsichtig angestellt wird.

Dieser Versuch zeigt, dass das Ricin, unabhängig von den zu seiner Lösung nöthigen Salzen, die Gerinnung an der Oberfläche frisch entnommenen Blutes eher verlangsamt als beschleunigt.

Versuch 17.

Dieser Versuch wurde gerade so angestellt wie der vorhergehende, nur stammte das Blut aus der Vena jugularis ext. eines Pferdes. Die Ricinlösung war dieselbe wie vorhin. Der Ausfall war diesmal derartig, dass die mit Ricin versetzte Portion A noch 20 Minuten, nachdem die andern beiden geronnen waren, an der Oberfläche flüssig war.

Versuch 18.

Aus der Carotis eines Hahnes wird 1 cc Blut in der doppelten Menge 10%ige Chlornatriumlösung aufgefangen und mit A bezeichnet. Ein zweiter Cubikcentimeter wird ebenso aufgefangen, nur enthält die Chlornatriumlösung 5% Ricin.

Während bei A sich in den ersten 10 Minuten absolut keine sichtbare Veränderung einstellt, klumpen sich bei B sofort die Blutkörperchen zu einer siegellackartigen Masse zusammen und fallen zu Boden, während das Plasma flüssig bleibt.

Nach 25 Minuten ist A noch unverändert, hat aber auch noch über den sich senkenden Blutkörperchen eine farblose Plasmaschicht; B dagegen zeigt unten die in Zusammenballung begriffenen oder schon am Boden fest anliegenden Blutkörperchen und darüber eine dicke Schicht farbloses flüssiges Plasma.

Nach 40 Minuten ist A in der Gerinnung begriffen, wenngleich nicht so fest, dass man das Gläschen umkehren könnte. In B dagegen ist das Plasma noch ebenso flüssig wie zu Anfang.

Nach 60 Minuten ist A geronnen, B aber noch oben ganz flüssig, während am Boden ein aus sämmtlichen Blutkörperchen bestehender Klumpen haftet.

Diese Versuche zeigen, dass das Ricin im undefibrinirten Blute zwei von einander verschiedene Wirkungen ausübt. Die erste besteht in einer Coagulation der rothen Blutkörperchen, und die zweite in einer Verzögerung der Fibrinausscheidung im Plasma. In die Coagulation der Körperchen gehen, wie wir an den Versuchen mit Serum gesehen haben, wohl auch Theile der Plasma mit ein. Ich betone aber, dass das Blutkörperchencoagulum auch beim undefibrinirten Blute keine eigentlichen Fäden einschloss, wie dies beim Fibrincoagulum der Fall ist; es war vielmehr gerade so flockig wie bei Anwendung von defibrinirtem Blute.

b) Wirkung auf Plasma.

Diese Versuche mit Plasma konnten nur mit dem aus Pferdeblut gewonnenen angestellt werden, weil die Blutkörperchen der übrigen Säugethiere sich zu langsam senken.

Versuch 19.

1 l der Jugularvene eines Pferdes entnommenes Blut wird in einem hohen Glascylinder sofort in Eis gesetzt. Nachdem sich etwa 100 cc Plasma oben gebildet haben, werden vorsichtig in einen kleinen, schon vorher mit Eis gekühlten Cylinder 20 cc davon abgegossen und mit 5 cc 5%iger Ricinlösung (in ClNa) vermischt. Nach 12stündigem Stehen bei 0° C. hat sich am Boden des kleinen Cylinders ein flockiger Niederschlag abgesetzt, welcher dem aus Serum unter gleichen Umständen entstehenden sehr ähnlich aussieht. Die über demselben stehende klare Flüssigkeit wird vorsichtig abgegossen und auf Zimmertemperatur erwärmt, wobei sie im Laufe einer Stunde gerinnt. Eine Portion von 20 cc normales Plasma gerinnt schon nach 35 Minuten.

Die durch das Ricin bedingte Ausfällung im Plasma reisst also von den Fibringeneratoren jedenfalls nur so wenig mit nieder, dass die Gerinnung des Fibrins nur abgeschwächt, aber nicht unmöglich gemacht wird.

5. Ueber das sonstige physiologisch-chemische Verhalten des Ricinniederschlags.

Ich habe schon oben erwähnt, dass man das Ricincoagulum aus Blut mit destillirtem Wasser ähnlich wie Fibrin von Farbstoff befreien kann, und dass es dann dem Fibrin ähnlich aussieht, sich aber durch seine niemals fadenartige Structur von ihm unterscheidet. Ich möchte diesen Körper hier kurz als Ricinfibrin bezeichnen, um dadurch anzudeuten, dass er zwar mit echtem Fibrin manche Aehnlichkeit hat, durchaus aber von ihm unterschieden werden muss. Diese Aehnlichkeit mit Fibrin zwingt mich, hier auf einige, das Fibrin betreffende neuere Arbeiten einzugehen.

a) Bekanntlich hat E. Freund[1]) eine neue Theorie der Blutgerinnung aufgestellt, wonach der Fibrinbildung stets die Ausscheidung von gesättigt phosphorsaurem Kalk zu Grunde liegen soll. Freund experimentirte zunächst mit Transsudaten. Es gelang ihm, an einer grossen Reihe solcher Flüssigkeiten, welche stets Kalksalze enthalten, nachdem sie von dem spontan ausgeschiedenen Fibrin befreit worden waren, durch Zusatz von geringen Mengen Natriumphosphat von Neuem Gerinnung zu erzeugen. Der jetzt ausgeschiedene Körper zeigte alle Eigenschaften, sowie die Zusammensetzung des Fibrins. Der Kalk muss als Phosphat zur Ausscheidung gebracht werden; seine Fällung als Carbonat oder Sulfat war ohne Wirkung. Wurde einem Transsudate verdünnte Chlorcalciumlösung und Natriumphosphat hinzugefügt, so konnte in derselben Flüssigkeit nach jedesmaliger Entfernung des Fibrins bis zu zehn Malen Gerinnung hervorgebracht werden. Andererseits wirkte eine durch Natriumphosphat zur Gerinnung gebrachte Flüssigkeit nach Entfernung des Fibrins wieder fibrinbildend auf eine zweite seröse Flüssigkeit. Wurden die Salze aus einer Gerinnungsflüssigkeit durch Dialyse entfernt und dann

[1]) Centralblatt für Physiologie 1889, p. 714; referirt im Chem. Centralbl. 1889, Bd. **1**, Nr. 17, p. 545.

Chlorcalcium und Natriumphosphat in geeigneten Mengen zugefügt, so trat Gerinnung ein, ohne Zusatz dieser Salze aber nicht. Bei den serösen Flüssigkeiten ist somit das Unlöslichwerden des phosphorsauren Kalkes die einzige Ursache der Gerinnung des Fibrins. Grössere Mengen verhindern die Gerinnung. Was das Blut anlangt, so enthält dieses genügende Mengen von Calciumsalzen und von Phosphorsäure, um unlöslich sich abscheidenden phosphorsauren Kalk zu liefern. Calcium und Säure sind aber in dem kreisenden Blute räumlich von einander getrennt, das erstere vorwiegend im Plasma, die letztere in den zelligen Elementen, vorhanden. Die geringe Menge von Calciumphosphat, welche im Plasma enthalten ist, wird dort in Lösung gehalten. Erst wenn durch irgend welche Ursachen diese Menge so vergrössert wird, dass sie nicht mehr in Lösung gehalten werden kann, tritt nach Freund durch Ausscheidung von Calciumphosphat der Anstoss zur Gerinnung ein. Die Rolle der Adhäsion bei der Blutgerinnung besteht nach unserem Autor nun darin, dass durch sie die Blutkörperchen in einen Zustand versetzt werden, bei welchem sie einen Theil ihres Inhaltes in das Plasma austreten lassen, wodurch es zur Bildung von unlöslichem Phosphat kommt. Die Gerinnung bleibt dieser Theorie zufolge aus, falls Lösungsmittel des Calciumphosphats, wie Pepton oder CO_2, in genügender Menge vorhanden sind; sie tritt dagegen selbst in Blutgefässen ein, falls durch Rauhigkeiten der Wandungen u. dergl. auf das Blut eine stärkere Adhäsion ausgeübt wird. Möge diese Theorie, zu der übrigens Alexander Schmidt und seine Schule bisher keine Stellung genommen haben, sich richtig erweisen oder nicht, so kann ich doch auf Grund specieller Versuche Prof. Kobert's behaupten, dass ein so einfacher Zusammenhang der Ricinfällung mit dem phosphorsauren Kalk sich nicht nachweisen lässt.

b) Eine weitere, für unsere Untersuchungen hier wichtige Angabe stammt von Ph. Limburg[1]). Dieser Forscher machte die interessante Entdeckung, dass das Fibrin, wie es bei der gewöhnlichen Blutgerinnung gewonnen wird, sich in concentrirten Lösungen von Kali nitricum, Kali chloricum, Ammonium nitricum und von Harnstoff wieder auflöst. Es schien mir nun von grossem Interesse zu sein, festzustellen, wie weit das Kaliumnitrat die Ricinfällung der Blutbestandtheile beeinflussen, resp. den Ricinniederschlag wieder auflösen würde. Natürlich musste zunächst festgestellt werden, ob Ricinlösung (in 10%iger ClNa) durch gesättigte Kaliumnitratlösung etwa ausgefällt wird; dies ist jedoch keineswegs der Fall.

Versuch 20.

1 cc defibr. Hundeblut + 8 cc gesättigte Kaliumnitratlösung + 1 cc 1%ige Ricinlösung (in 10%iger ClNa) werden unter Schütteln gemischt.

1 cc defibrinirtes Hundeblut + 8 cc gesättigte Kaliumnitratlösung + 1 cc 10%ige Kochsalzlösung werden als Controllportion gleichzeitig ganz in derselben Weise gemischt.

---

[1]) Ueber Lösung und Fällung von Eiweisskörpern durch Salze. Hoppe-Seyler's Zeitschr. für physiol. Chem. Bd. **13**, 1889, p. 450.

In der Ricinportion tritt fast augenblicklich eine Zusammenballung der rothen Blutkörperchen ein. Auf ein Filter gegossen, gehen von dieser Portion gar keine Blutkörperchen, wohl aber alles Serum schnell ins Filtrat über. Die Controllportion filtrirt langsam und enthält im Filtrat fast ebenso viel Blutkörperchen als im Filterrückstand. Werden jetzt beide Filter mit destillirtem Wasser ausgewaschen, so erhält man in der Ricinportion einen fibrinartigen Rückstand, in der Controllportion aber ein leeres Filter.

Versuch 21.

Dieser Versuch gleicht ganz dem vorigen, nur dass statt Hundeblut 1 cc Brei von durch Centrifugiren und Auswaschen mit Natriumsulfat gereinigten rothen Blutkörperchen des Rindes verwendet wurden, und dass das Gemisch eine halbe Stunde lang sich selbst überlassen wurde.

Diese beiden Versuche beweisen, dass die Coagulation, welche durch Ricin in defibrinirtem Blute und in Blutkörperchensuspensionen hervorgerufen wird, durch Kaliumnitrat nicht merkbar beeinflusst wird. Ob das Coagulum ein wenig kleiner als ohne Kaliumnitrat ausfällt, wurde nicht untersucht.

Nach diesen Versuchen musste es von Interesse sein, festzustellen, wie sich das Ricin zu einer Lösung von Fibrin in Kalisalpeter verhalten würde.

Versuch 22.

Eine gesättigte Lösung von Fibrin aus Rinderblut in gesättigter Kaliumnitratsolution wird zur Hälfte des Volumens mit 1%iger Ricinlösung (in 10%iger ClNa) versetzt und im Laufe einer Stunde mehrmals geschüttelt. Nach dieser Zeit hat sich ein geringer aber deutlicher flockiger Niederschlag gebildet. Eine Controllportion der gleichen Mischung ohne Fibrin ergibt dagegen keinen Niederschlag.

Damit ist bewiesen, dass die coagulirende Kraft des Ricins sich selbst an wieder aufgelöstem Fibrin äussert. Damit steht auch das Auftreten des Ricinniederschlags in Versuch 20 und 21 im vollsten Einklang.

Es blieb jetzt nur übrig zu untersuchen, ob aus der Fibrinlösung alles Fibrin ausgefällt war. Dies war jedoch in Versuch 22 sowie in einigen ähnlichen, wo 5%ige Ricinlösung angewandt worden war, nicht der Fall. Es wird also durch das Ricin nur ein, und zwar kleiner, Theil des gelösten Fibrins ausgefällt. Dies kann uns nicht wundern, da Limburg nachgewiesen hat, dass die Fibrinlösung in der That aus mehreren Eiweisskörpern besteht. Ich würde ganz sicher diese Frage weiter verfolgt haben, wenn nicht die Arbeit Limburg's erst erschienen wäre, als diese Arbeit bereits zum Druck nach Stuttgart abgeschickt worden war. Es war daher kaum Zeit, obige Versuche noch rasch anzustellen und einzuschieben. Das pharmakologische Institut zu Dorpat behält sich die Fortsetzung dieser Untersuchung nach der physiologisch-chemischen Richtung vor.

Es war jetzt noch die Frage zu beantworten, ob das Kaliumnitrat das Ricinfibrin, wenn nicht ganz, so doch wenigstens theilweise

wieder aufzulösen im Stande sei, was nach dem vorhergehenden Versuche nicht undenkbar ist.

Versuch 23.

Gut ausgewaschenes weisses Fibrin aus Rinderblut wird mit gesättigter Kaliumnitratlösung in grossem Ueberschuss versetzt und für 3mal 24 Stunden bei einer Temperatur von 30—35° C. gehalten.

Als Controllportion wird weisses, gut ausgewaschenes wirkliches Fibrin aus Rinderblut ebenso behandelt.

Nach 3 Tagen werden beide Portionen, welche an Menge des Ungelösten sichtlich abgenommen haben, filtrirt und die Filtrate einigen Eiweissreactionen unterworfen. Beide geben dabei ein durchaus positives Resultat.

Damit ist bewiesen, dass das Ricinfibrin wie das wirkliche Fibrin von Salpeterlösung gelöst wird. Ob eine völlige Lösung erfolgt, konnte wegen der Kürze der Zeit nicht festgestellt werden; es erscheint mir jedoch unwahrscheinlich.

c) Bei dem starken Fällungsvermögen des Ricins für gewisse Eiweissstoffe des Blutes war es nicht undenkbar, dass auch andere ähnliche Substanzen gefällt werden. Ich stellte darauf hin einige Versuche mit Myosin an, welches zu diesem Behufe genau nach der Vorschrift von Drechsel (1889) dargestellt worden war, bekam aber keine Fällung. Ebenso negativ fielen Versuche mit Hühnereiweiss aus. Es muss daher hier betont werden, dass das Ricin trotz seiner coagulirenden Wirkung auf die Blutarten von vier Wirbelthierclassen auf Myosin und auf Hühnereiweiss gar nicht einwirkt. Umsomehr sind wir natürlich gezwungen, die Wirkung auf das Blut als etwas ganz Specifisches aufzufassen.

II. Wirkung des Ricins auf überlebende Organe von Warmblütern.

Nach den Resultaten des vorigen Abschnittes lässt sich der Erfolg eines sogen. Durchströmungsversuches scheinbar mit Sicherheit voraussagen. Zur Prüfung der Richtigkeit dieser Voraussetzung diente

Versuch 24.

Die frisch herausgeschnittene Niere eines jungen Rindes wird ca. 1 Stunde nach dem Schlachten in den von Thomson[1]) beschriebenen Wärmekasten gebracht und in derselben Weise, wie bei den Thomson'schen Versuchen, mit unverdünntem Blute desselben Thieres durchströmt.

Nachdem das Organ sich wieder belebt hatte, wird die Menge des ausgeflossenen Blutes bestimmt: Der Strom zeigt eine entschiedene Tendenz zum Ansteigen. Pro Minute fliessen nämlich durch: 7, 15, 18, 14, 18, 23, 23 cc. Als jetzt statt des normalen Blutes mit Ricin

[1]) Hermann Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripher. Gef. durch pharmakol. Agentien. Diss. Dorpat 1886.

vergiftetes (Ricin: Blut = 1 : 5350) während 4 Minuten durchgelassen wird, findet fast kein Ansteigen mehr statt. Die erzielten Werthe sind: 23, 23, 25, 22, 18, 25. Als wieder normales Blut durchströmt, hebt sich der Strom sofort wieder so, dass pro Minute in den nächsten 5 Minuten je 40 cc durchfliessen.

Bei einer neuen Vergiftung (Ricin: Blut = 1 : 6968), welche 6 Minuten dauert, sinkt die Strommenge in den ersten 3 Minuten auf 38 cc, in den folgenden 3 auf 25. Trotzdem jetzt wieder normales Blut durchströmt, findet ein weiteres Sinken statt, so dass in den nächsten 4 Minuten im Durchschnitt 16 und in den darauf folgenden 10 Minuten durchschnittlich 16,8 cc durchströmen. Erst dann lässt die Nachwirkung nach und es strömen pro Minute durch: in den nächsten 4 Minuten im Durchschnitt je 26, in den darauf folgenden 4 Minuten je 34, in weiteren 4 Minuten je 54.

Einige weitere Versuche an Kalbsfüssen und Rindernieren zeigten, dass bei grösseren Giftdosen enorme Gerinnsel in den Organen entstanden.

Damit scheint mir bewiesen, dass durch das Ricin die Strombreite ausserordentlich verkleinert wird, und zwar auf ganz mechanischem Wege, wie wir dies von vornherein vermuthet hatten.

III. Wirkung des Ricins auf das Williams'sche Froschherz.

Da es — wegen der eben besprochenen Wirkung des Ricins auf das Blut — selbstredend nicht möglich war, defibrinirtes, nur mit NaCl-Lösung verdünntes Blut für den Williams'schen Versuch zu benutzen, wie es gewöhnlich geschieht, so stellte ich mir (nach Tufanow's[1]) Vorgange) aus Pferdeblutserum und physiologischer NaCl-Lösung eine Nährlösung her, indem ich zu 1 Theil Serum 3 bis 4 Theile 0,75%ige Kochsalzlösung zufügte und den nach Ricinzusatz entstehenden Niederschlag abfiltrirte, in einigen Versuchen ihn auch absichtlich im Apparat zu Stande kommen liess. Das Ricin wurde zu diesen Versuchen in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Das Resultat dieser Versuche war ein derartiges, dass es unnütz wäre, die Protocolle hier wiederzugeben, da das Ricin selbst in einer Menge von 11,5 mg auf 25 cc Flüssigkeit keine Wirkung auf das Herz, die Frequenz seiner Contractionen, die Art der letzteren zu haben scheint, wofern nicht etwa Gerinnsel entstehen und die Ventile und die Herzcanüle verlegen.

Allerdings trat zum Schluss eines Versuches, der eine ganze Stunde lang dauerte, eine Verringerung der Frequenz von ca. 21 Pulsen auf 18 ein, doch ist dieselbe natürlich zu gering, als dass sie uns zu dem Schlusse berechtigen könnte, das Ricin sei ein Herzgift, umsoweniger, als beim Williams'schen Versuch die Gifte viel intensiver zu wirken pflegen, als beim lebenden Thiere.

Es ist ja immerhin möglich, dass das Ricin langsam eine Wirkung auf das Herz ausübt, doch ist sie dann jedenfalls sehr gering, denn

[1]) Siehe diese Institutsarbeiten Bd. **1**, 1888, S. 135.

die bei obigem Versuch der 25 cc betragenden Serumflüssigkeit zugesetzte Quantität Ricin (11,5 mg) war eine enorme. Genügte doch schon $^1/_{100}$ dieser Dosis, um eine Katze von 2000 g unter den heftigsten Vergiftungserscheinungen sterben zu lassen!

Der Einwand, dass etwa nach Abfiltriren des Niederschlags kein Ricin mehr in Lösung gewesen sei, konnte deshalb nicht gemacht werden, weil bei Zusatz von defibrinirtem Blute zu dieser Lösung sofort Coagulation eintrat.

Ricin ist also ohne Einwirkung auf das Froschherz.

IV. Wirkung des Ricins auf den isolirten Nerven und Muskel.

1. Wirkung auf den Muskel.

Versuch 25.

Beide von der Haut befreite Unterschenkel eines Frosches werden in mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Uhrschälchen gebracht und auf ihre elektrische Erregbarkeit geprüft. Da beide bei demselben Rollenabstande zuerst Zuckungen zeigen, sich somit also gleich erregbar erweisen, wird der eine Unterschenkel in eine mit 1 cc Ricinlösung[1]) (= 11,5 mg Gift) versetzte 0,75 % NaCl-Lösung (4 cc) gelegt. Erst nach Verlauf von $5^1/_2$ Stunden zeigt der in der vergifteten Lösung liegende Unterschenkel eine etwas geringere Erregbarkeit als der andere.

Versuch 26.

Ein zweiter analoger Versuch mit einer weniger concentrirten Ricinlösung (11,5 mg Gift auf 25 cc NaCl-Lösung) gibt folgendes Resultat: nach ebenfalls 5 Stunden ist kein Unterschied der Erregbarkeit zu constatiren.

Versuch 27.

Dass es das Ricin gewesen ist, welches die in Versuch 25 geschilderte schwache Wirkung auf den Muskel gehabt hat, und nicht etwa das in der Lösung mit enthaltene Magnesiumsulfat, wurde dadurch bewiesen, dass bei einem dritten Versuche die Ricinlösung zuerst gekocht, und dann genau in derselben Weise wie bei Versuch 25 verfahren wurde. Nach 5 Stunden waren dabei die beiden Unterschenkel gleich elektrisch erregbar geblieben.

2. Wirkung auf die Nervenstämme.

Die beiden Nn. ischiadici eines Frosches werden aus den Oberschenkeln herauspräparirt und hart am Beckenausgange abgeschnitten. Die mit ihnen im Zusammenhang stehenden Unterschenkel werden von der Haut befreit und in mit NaCl-Lösung (0,75 %) gefüllte Uhr-

[1]) Zu allen Versuchen an Muskeln und Nerven wurde dasselbe in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Nebenbei enthielt es etwas Magnesiumsulfat.

schälchen gebracht. Die Nn. ischiadici dagegen werden in zwei andere, dicht daneben gestellte, vorläufig nur mit Kochsalzlösung (je 5 cc) gefüllte Schälchen gelegt und auf ihre elektrische Erregbarkeit geprüft. Nun wird eine starke Ricinlösung (1 cc = 11,5 mg Gift) in das eine Schälchen zu dem N. ischiadicus gebracht, nachdem beide Nerven sich als gleich elektrisch erregbar gezeigt hatten. Der Versuch wird mehrere Stunden lang fortgesetzt, erweist aber keine Verminderung der elektrischen Erregbarkeit des der Ricinlösung ausgesetzten Ischiadicus.

Vorstehende Versuche erlauben uns den Schluss, dass das Ricin keine Wirkung auf den isolirten Nerven hat, während bluthaltige Muskeln von ihm zwar lähmend beeinflusst zu werden scheinen, aber auch nur in minimaler Weise, die in Gerinnung des Inhalts der Gefässe und der Gewebsflüssigkeiten ihre natürliche Erklärung finden dürfte.

V. Wirkung auf den Gesammtorganismus.

Da sowohl bei subcutaner als auch bei intravenöser Application, sowie bei der Darreichung per os das Ricin qualitativ völlig gleiche Vergiftungserscheinungen an meinen Versuchsthieren hervorbrachte, so glaube ich, dieselben hier zusammen besprechen zu dürfen.

Vor Allem sind es die hochgradigen Darmerscheinungen, die das Wesen der Ricinvergiftung ausmachen. Der Dünndarm und in zweiter Linie auch der Magen, der Blinddarm und Dickdarm zeigen eine intensive Veränderung. Blutrothe Verfärbung der Darmschleimhaut, grössere und kleinere Ecchymosen und Geschwüre sind in Kürze die hervorstechendsten pathologisch-anatomischen Erscheinungen einer Vergiftung durch Ricin bei makroskopischer Betrachtung. Alle anderen, übrigens nicht sehr zahlreichen Symptome treten gegen die Affection des Gastrointestinaltractus in den Hintergrund.

Welches ist nun die Genese dieser Veränderungen? Ich glaube auf Grund mikroskopischer Untersuchungen Prof. Kobert's wenigstens bei der Application per os berechtigt zu sein, dieselben hauptsächlich auf die Blutwirkung des Ricins zu beziehen. Das durch Vermischung mit dem resorbirten Ricin geronnene Blut verstopft die Lumina der Darmcapillaren und bewirkt auf diese Weise Thrombosen und Ecchymosirungen. Erosionen und Ulcera der Darmschleimhaut und der des Magens sind die natürlichen Folgen der Circulationsstörungen. War die Dosis klein, so bleibt das Thier dabei leben, leidet nur an Verdauungsstörungen, und wenn man es nach etwa 8 Tagen schlachtet, so findet man zahlreiche, in Heilung begriffene Darmulcera. War die Dosis grösser, so kann der Tod durch Erschöpfung oder Hirnembolie schon am 1. oder 2. Tage erfolgen. Dass eine heftige Alteration des Allgemeinbefindens schon durch die hochgradige Erkrankung des Gastrointestinaltractus bedingt wird, ist wohl selbstverständlich: rapid schreitet oft der Verfall der Körperkräfte fort; die Thiere verweigern die Nahrungsaufnahme, sind häufig nicht mehr dazu fähig, Harn und Koth zu lassen, reagiren nicht oder nur schwach auf mechanische Reize und verharren bis zum Tode, der zuweilen unter Convulsionen,

häufiger aber unter Collaps eintritt, in somnolentem Zustande. Letztere Symptome, Somnolenz und Convulsionen, erklären sich gleichfalls zwanglos durch die Annahme von Thrombosirungen, wie sie das Ricin in den Hirngefässen vielleicht zu Stande bringt.

Wenn auch bei makroskopischer Beobachtung allerdings keine Veränderungen in den anderen Organen haben nachgewiesen werden können, so bin ich doch davon überzeugt, dass bei mikroskopischer Untersuchung in ihnen Thromben sich werden finden lassen.

Für den ersten Augenblick muss es auffallend erscheinen, dass auch bei der Einführung des Giftes unter die Haut, ja ins Blut, falls die Injection vorsichtig geschah, die Hauptveränderungen nicht die Applicationsstelle, sondern ganz wie bei stomachaler Einführung den Darmcanal betreffen. Es ist aber wohl möglich, dass besondere locale Verhältnisse das Ricin in dieser seiner deletären Wirkung auf Magen und Darmcanal begünstigen. Das genauere Studium einer Reihe von Giften, wie der Quillajasäure[1]), des Sapotoxins[2]), Senegins[3]) und Cyclamins[4]) hat nämlich dazu geführt, anzunehmen, dass derartige Gefässalterationen, eventuell mit völliger Verlegung des Lumens, am leichtesten von allen Organen im Darm zu Stande kommen. Weitere noch unveröffentlichte Versuche von Prof. Kobert über Spinnengift bestätigen dieses. Zur Erklärung dieser Thatsache ist zu berücksichtigen, dass die Circulation in den Darmzotten und der Darmschleimhaut überhaupt eine relativ langsame ist, sowie zweitens, dass hier das ganze Gewebe wahrscheinlich bis zur Submucosa mit Fermentstoffen durchtränkt ist, welche Veränderungen im Blute zu begünstigen im Stande sein dürften. Es kann uns daher nicht wundern, dass die verklebende Wirkung des Ricins selbst bei subcutaner und intravenöser Application gerade in den Gefässen der Darmschleimhaut am stärksten zum Ausdruck kommt. Die Darmschleimhaut aber verträgt eine derartige Stockung der Circulation in den Gefässen am allerwenigsten, da kurz nach dem Eintritt derselben die der Blutdurchspülung beraubten Stellen dem Verdauungsprocess anheimfallen, dadurch corrodirt werden und nun jenen secundären Veränderungen unterliegen, welche man gewöhnlich mit dem nichtssagenden Worte Darmentzündung zu bezeichnen pflegt.

Um dem Leser diese Wirkung im Detail vorzuführen, sei es mir gestattet, zuerst die Casuistik der Menschenvergiftungen durch Ricinus und dann die Protocolle meiner Thierexperimente zu besprechen.

---

[1]) R. Kobert, Ueber Quillajasäure. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **23**, 1887.

[2]) D. Pachorukow, Ueber Sapotoxin. Diese Arbeiten Bd. **1**, 1888, p. 1.

[3]) J. Atlass, Ueber Senegin. Ibidem p. 57.

[4]) K. Tufanow, Ueber Cyclamin. Ibidem p. 100.

AA. Wirkung des Ricins auf Menschen, d. h. Casuistik der Ricinusvergiftungen.

Die Zahl der in der mir zugänglichen Literatur wiedergegebenen Fälle von Ricinusvergiftung ist keine grosse; meine Zusammenstellung betrifft aber doch mehr als 100 Menschen und ist vollständiger als irgend eine bis jetzt vorhandene[1]). Die Erscheinungen in vita sowohl, als auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen, so weit sie beobachtet worden sind, sind derart mit einander übereinstimmend, dass wir es versuchen können, uns auf Grund der nachfolgenden, wenn auch noch so kurzen Angaben ein Bild der Ricinusvergiftung zu construiren und dieses mit dem der Ricinvergiftung zu vergleichen. Der Vollständigkeit wegen reihe ich auch einige Fälle von Ricinusvergiftung ein, welche vielleicht mit Ricin nichts zu thun haben.

1711. Zwei Personen.

Josephus Lanzoni[2]) berichtet über zwei von ihm beobachtete Fälle von Ricinusvergiftung.

Der eine Fall betraf ein Mädchen von 24 Jahren, welche als Abführmittel 0,2 g noch grüne Ricinussamen eingenommen hatte. 2 Stunden darauf trat fürchterliches Erbrechen mit Schlucksen, Angst, Cardialgie und Ohnmacht ein, so dass der Tod befürchtet wurde. Unter Anwendung von Theriak und Milch innerlich, eines „herzstärkenden" Pflasters äusserlich und eines „erweichenden" Klystiers trat jedoch Genesung ein.

Kurze Zeit darauf erhielt ein Soldat von einem Quacksalber Ricinussamen als Abführmittel, wie es scheint in ähnlicher Dosis, und bekam danach eine 20 Tage anhaltende Dysenterie, die ihn an das Bett fesselte. Aber auch noch später litt er am Magen und hatte oft Erbrechen und Durchfall.

Etwa[3]) 1770. Eine Person.

Bergius[4]) erzählt, ein starker Mann hätte einen Samenkern von Ricinus zerkaut, darauf verschluckt und hiernach eine beissende Empfindung in dem „Hintermunde" gespürt. Die Nacht sei er ruhig gewesen, aber am folgenden Tage hätte er ausserordentlich erbrochen und den ganzen Tag über wechselweise zu Stuhl gehen und brechen müssen, ohne jedoch „viele Materialien ausgeworfen" zu haben.

---

[1]) In dem 1885 erschienenen Lehrbuch der Toxikologie von L. Lewin z. B. ist nur ein Fall von Ricinusvergiftung mit Sectionsbericht referirt. Es schien mir daher schon aus diesem Grunde verdienstlich, möglichst alle Fälle anzuführen. Auch John T. Reese führt in seinem Manual of Toxicology (Philadelphia 1874) nur einen Fall an.

[2]) J. Lanzoni, Tractatus de venenis. Lausannae 1738, p. 247.

[3]) Ich habe durch den Zusatz „etwa" ausdrücken wollen, dass die betreffenden Fälle in dem angeführten Jahre sich bereits in der Literatur vorfinden, dass mir aber nicht bekannt ist, ob sie älter sind.

[4]) Orfila Toxikologie, verdeutscht von S. Fr. Hermbstädt, Theil 3. Berlin 1818.

1821. Eine Person.

Ein in der älteren Literatur vielfach besprochener Fall von Ricinusvergiftung ist der Hale'sche, der dadurch zu einer besonderen Berühmtheit gelangt ist, dass die Vergiftung durch intravenöse Injection von Ricinusöl hervorgerufen worden war.

Der Arzt E. Hale[1]) hat die Injection 1821 an sich machen lassen, um die Wirkung der Abführmittel bei directer Einführung ins Blut zu studiren. „Bei ihm bewirkte eine halbe Unze in eine Vene gespritzt, nach Herausnahme von 8 Unzen Blut, nach 35 Minuten den Geschmack von Oel auf der Zunge, Uebelkeit, Aufstossen, Eingenommenheit des Kopfes, Steifigkeit der Gesichtsmuskeln, Sprachlosigkeit, Angst, Anwandlung von Ohnmacht, häufigen Drang zum Stuhle ohne Ausleerungen, Fieber und 3wöchentliches Kranksein[2]).

Es ist wohl selbstverständlich, dass die eben geschilderten Krankheitssymptome nicht unbedingt dem Ricin zugeschrieben werden dürfen, sondern möglicher Weise nur Oelwirkung sind, d. h. durch Embolie erklärt werden müssen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Ricinusöl des Handels früher häufig nicht unbeträchtliche Mengen von Eiweisssubstanzen der Samen beigemischt enthielt.

Etwa 1840. Eine Person.

Hasselt[3]) erzählt einen Fall, wo in den vierziger Jahren ein 2jähriges Kind in Köln nach dem Gebrauch eines ranzigen, vielleicht mit Samenpartikelchen verunreinigten Ricinusöls unter den Erscheinungen einer Enteritis starb.

1848. Eine Person.

Calloud[4]) erzählt von einem jungen kräftigen Manne, der 2,0 g des Rückstandes der Samen nach Auspressung des Oels nahm, und bei dem sich danach ein 24 Stunden anhaltendes, so heftiges Erbrechen einstellte, dass sein Leben in Gefahr stand.

Etwa 1856. Eine Person.

Mialhe[5]) sah durch eine Emulsion von etwa 100,0 g der Samen, innerlich genommen, bei einer Person nur Erbrechen und Purgiren entstehen.

Es ist nicht unmöglich, dass fast die gesammte Ricinusmenge durch das Erbrechen sofort wieder entleert wurde.

---

[1]) E. Hale, Ueber die Einspritzung von Arzneimitteln in die Blutadern. S. Julius und Gerson's Journ. der ausländ. Literatur. 1823, Bd. **6,** p. 472. — Revue médicale 1823, Mai, p. 28. — Froriep's Notizen, 1823, Nr. 94, p. 85. Bd. **5,** 1823.

[2]) C. Kissel, Handbuch der physiol. Arzneiwirkungslehre, 1856, p. 485.

[3]) Hasselt, Allgem. Giftlehre und die Gifte des Pflanzenreichs. Bearb. von Henkel. 1862, Bd. **1,** p. 372.

[4]) Journ. de pharmacie et de chimie 1848. Sept., p. 189.

[5]) Oesterlen, Handbuch der Heilmittellehre. 1856, 6. Aufl.

1856. Eine Person.

Baude[1]) beobachtete die Vergiftung einer 54 Jahre alten Dame, welche trotz heftiger Krankheitserscheinungen einen günstigen Verlauf nahm. Die Symptome, die sich bereits einige Stunden nach dem Genuss von 5—6 Ricinussamen eingestellt hatten, bestanden in hochgradigem Icterus, Schwellung der Lunge, kleinem Puls, Verzerrung der Gesichtszüge, häufigen Stühlen, heftigen Schmerzen in der Reg. epigastrica, welch letztere sich auf Druck steigerten. Nachdem Patientin auf Verordnung des Arztes ein Decoct von Leinölsamen und Soda in grösseren Dosen eingenommen hatte, verloren sich die Schmerzen, und bereits 72 Stunden nach der Vergiftung war die Dame, abgesehen von Appetitmangel, der noch mehrere Tage lang dauerte, vollkommen wieder hergestellt.

1861. Eine Person.

R. Christison[2]) erzählt von einem tödtlich verlaufenden Falle von Ricinusvergiftung eines Mannes nach dem Genuss von 2 oder 3 Samen. Die Section ergab: Entzündung des Magens, Erweichung der Magenschleimhaut, Erosionen und Ulcera derselben, sowie auch der des Dünndarmes.

1862. Eine Person.

Einem Berichte des Wiedener Krankenhauses (Wien 1862) zufolge riefen bei einem Manne 7 Ricinussamen als Hausmittel genossen Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerz, Mydriasis, sowie krampfhafte Zusammenziehung der Muskeln des Rückens und der Extremitäten hervor. Nachdem diese Erscheinungen fast 3 Tage angehalten hatten, trat Genesung ein.

Etwa 1862. Drei Personen.

Von Taylor[3]) wurde Folgendes beobachtet. 3 Schwestern eines Schülers von Taylor assen Ricinussamen, die älteste von 18 Jahren etwa 20 Stück, die zweite 4—5 und die dritte 2 Samen. Alle 3 erkrankten, und zwar die älteste zuerst nach 4—5 Stunden unter Erbrechen, starken Durchfällen und Schmerzen im Leibe. Am anderen Morgen glich die Patientin einer Cholerakranken. Der Puls war klein, drahtförmig. Dabei bestand Durst, Leibweh, Benommenheit. Alles wurde erbrochen. Die Stühle erfolgten oft und waren blutig. Unter Collaps erfolgte am 5. Tage nach vorhergehenden Convulsionen der Tod. Bei den beiden andern Mädchen waren die Erscheinungen geringfügiger und gingen bald zurück.

Bei der Section der ältesten Schwester erwies sich ein grosser Theil der Schleimhaut des Magens an der grossen Curvatur als „ab-

---

[1]) Journ. de chim. médicale 1856, p. 707.
[2]) Med. Times and Gaz. 1861, May 25, p. 555.
[3]) Alfr. Swaine Taylor, On Poisons. III. Edition. London 1875, p. 508.

gängig"; die von ihr entblösste Stelle zeigte eine granulirende Fläche. Die Schleimhaut des Dünndarms war durchweg stärker injicirt, stellenweise sogar erodirt.

Etwa 1862. Zwei Personen.

Devergie giebt einem Berichte Husemann's[1]) zufolge an, dass 2 Patienten durch 30,0 g Ricinusöl in 3 Stunden zu Grunde gingen. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass dieses Oel Verunreinigungen, vielleicht aus Sameneiweiss bestehend, enthalten hat.

Etwa 1869. Zwei Personen.

Bonnafous beobachtete, so berichtet Pécholier[2]), 2 Mädchen, bei denen sich nach dem Genuss von 5—6 Ricinussamen heftige Koliken einstellten, und deren Leben ernstlich gefährdet erschien; doch trat völlige Genesung ein.

Etwa 1869. Eine Person.

Tournefort[3]) sah, dem Berichte desselben Autors zufolge, bei einer Person nach dem Genuss von 2 Samen, in Milch genommen, heftige Wirkungen eintreten, die mir jedoch im Einzelnen nicht bekannt sind.

Etwa 1869. Eine Person.

Houzé de l'Aulnoit[4]) hat einen tödtlich verlaufenden Fall von Intoxication durch die Samen beschrieben. Eine Hebamme, welche zugleich Kräuterhändlerin war, gab einer Frau als Purgans 50,0 bis 60,0 g Sem. Ricini, wovon aber nur 5,0—6,0 g in einem Mörser zerstampft, genommen waren. Die Symptome waren unausgesetztes Erbrechen und blutige Stühle bis zum 5. Tage, an dem der Tod erfolgte. Post mortem fanden sich Eingesunkensein der Augen wie bei Cholera, Blässe der sichtbaren Schleimhäute, weinhefeartiges Aussehen, Erweichung und Ecchymosirung des Dünndarms in einer Ausdehnung von 70 cm, bluthaltige Flüssigkeit im ganzen Darm bei ziemlich intacter, nur einige Gefässramificationen zeigender Magenschleimhaut, Hyperämie des Gehirns, der Leber, der Milz und der Lunge, starke Füllung der Gallenblase mit dunkler Galle, sowie Blutcoagula in beiden Herzhälften.

1869. Vier Personen.

Pécholier hat mehrere Fälle von Vergiftung durch Samen beobachtet und in der schon citirten Monographie (p. 30) beschrieben.

---

[1]) Handbuch der Toxikologie. Berlin 1862, p. 445.

[2]) und [3]) Pécholier, Etude sur l'empoisonnement par les semences du ricin. 1869.

[4]) Empoisonnement par la graine de ricin. Journ. de chim. méd. Mars 1869. Citirt nach Virchow-Hirsch, Jahresb. etc. 1869. Einem Berichte von Cornevin zufolge heisst der Beobachter nicht Houzé de l'Aulnoit, sondern es handelt sich um zwei Personen Namens Houzé und l'Aulnoy.

Eine 36jährige Frau ass 3 Samen von einer in einem benachbarten Hofe vorhandenen Ricinuspflanze. 2 Stunden nach dem Genusse trat Uebelkeit, nach 4 Stunden Erbrechen auf, anfangs schlecht verdauter Nahrungsmittel, später schleimiger und blutiger Massen. Das Erbrechen wiederholte sich 7—8 Mal. Es stellte sich Angst, später heftige Schmerzen in der Herzgrube und Nabelgegend, Kopfweh, Durst, heisse Haut, kleiner frequenter Puls bei Verstopfung und Anurie ein, welche Symptome trotz einhüllender Mittel, Opium etc., bis 13 Stunden nach dem Einnehmen anhielten, dann allmählig abnahmen und allgemeines Unwohlsein, Anorexie und Kopfweh, bis 40 Stunden anhaltend, hinterliessen.

Dieselbe Menge Samen von dem nämlichen Ricinus-Exemplare bewirkten bei einer 20jährigen Frau minder intensive, nach wenigen Stunden schwindende Erscheinungen, bei einer dritten Person sogar angeblich nur Purgiren.

In einem weiteren Falle traten bei einer kräftigen Frau nach 4 Samen 1/4 Stunde nach dem Abendessen wiederholtes heftiges Erbrechen und am folgenden Morgen Koliken und Diarrhöen auf, 8 Tage später nach dem Genuss von 8 Samen schon in 1/4 Stunde Vomitus, später reiswasserähnliche Stühle, Crampi, kalter Schweiss, Anurie, Aphonie, die mehrere Tage (Anurie und Erbrechen 3 Tage, Diarrhöe und Koliken noch länger) anhielten und einen 8—14 Tage währenden Zustand von Adynamie bedingten.

In keinem Falle wurde Brennen im Halse beobachtet, vielmehr wurde der Geschmack überall als angenehm bezeichnet, worin Pécholier ein Moment zur Unterscheidung von anderen ähnlichen Intoxicationen durch Drastica sieht.

1870. Zwei Personen.

W. Little[1]) hatte Gelegenheit, folgende 2 Fälle von Ricinusvergiftung zu beobachten. Ein Knabe von 6 und ein Mädchen von 3 Jahren erkrankten durch den Genuss einer nicht bekannten Quantität Ricinussamen unter choleriformen Erscheinungen; Collaps, Somnolenz. Genesung in 3 Tagen unter evacuirender, excitirender Behandlung.

1870. Eine Person.

Popp[2]) überzeugte sich in Aegypten von der energischen Wirkung unreifer Ricinussamen, da diese in einer Dose von 6 Stück bei seinem Begleiter 2 Stunden nach dem Genuss Uebelkeit, Erbrechen, später Brechdurchfälle, kalten Schweiss und Collaps bedingten, welche Symptome erst am 3. Tage völlig nachliessen.

---

[1]) Two cases of poisoning by the seeds of Ricinus communis. Medical Times and Gazette 1870, vol. **1,** p. 581.

[2]) Popp, O., Ueber die drastischen Eigenschaften der ägypt. Ricinussamen. Arch. Pharm. Bd. **143,** 1870, p. 143. Citirt nach Cannstatt's Jahresb. 1870.

1870. Einige Personen.

Der schon früher erwähnten Arbeit von E. Werner [1]) entnehmen wir folgende Notizen.

„Dr. Dobieszewski war so gefällig, in seiner Hospitalabtheilung bei mehreren Patienten einen kalten Ricinussamenaufguss, bereitet aus 4—8 g (= 1—2 Drachmen) zerquetschter Samen und 60 g Wasser anzuwenden, und überzeugte sich, dass derselbe, löffelweise genommen, einige schmerzlose Entleerungen bewirkte. Der allgemeinen Anwendung dieses geschmacklosen und billigen Abführmittels dürfte nur der Umstand im Wege stehen, dass dasselbe bei manchen Personen brechenerregend wirkt.“ Dosen von 16 g (= 4 Drachmen) erzeugten dagegen in einem Falle 8, in einem anderen 9 Entleerungen. Ob Nachkrankheiten eintraten, ist nicht angegeben.

1871. Eine Person.

Die Vergiftung eines Unterofficiers zu Cività vecchia wurde von Rapp [2]) beobachtet und folgendermassen beschrieben: Patient hatte ½ Jahr alte, trockene, reife Samen, im Ganzen 17 Stück, genommen. Den Geschmack bezeichnete er als mandelartig; nach 3 bis 4 Stunden traten geringe diarrhöische Entleerungen auf, dann Pyrosis, Magenkrampf, Nausea und Erbrechen, woraus sich allmählig ein der Cholera im Stadium algidum ähnlicher, mit Krämpfen verbundener Zustand entwickelte, der mit Irritantien, Eis, Antispasmodica etc. bekämpft wurde; Erbrechen erst 21 Stunden nach der Einnahme des Giftes aufhörend, Anurie 15 Stunden anhaltend; Schwäche und Brechneigung nach Genuss von Speisen, mehrere Tage persistirend; am 3. Tage leichtes Fieber; völlige Genesung in 6—7 Tagen.

1871. Dreiundsiebzig Personen.

Chevallier [3]) beschreibt mehrere Fälle von Ricinusvergiftung, die er zum Theil selbst beobachtet hat, zum Theil nach den Referaten Anderer erzählt.

Ein 6jähriger Knabe hatte 1—2 Stück Ricinussamen, die er für Bohnen hielt, genossen. Sehr bald traten heftige Koliken auf, die die Zuziehung des Arztes nothwendig machten. Dieser verordnete, nachdem er über die Ursache der Schmerzen instruirt worden war, Brechmittel und beruhigende Arzneien, die die Anfälle bald aufhören machten. Das Kind blieb am Leben.

Ein Schlosser, der statt des vom Arzte in einem gegebenen Falle verordneten Ricinusöls Ricinussamen eingenommen hatte, erkrankte an starken Leibschmerzen und Convulsionen, Icterus. Später wurde ein Fuss gangränös und machte eine Amputation nöthig. Ausgang unbekannt [4]).

Madame N. in Montredon, die an Migräne etc. litt, nahm

[1]) Pharm. Ztg. für Russland Bd. 9, 1870, Nr. 2, p. 33.

[2]) Rapp, Sur un cas d'empoisonnement par les semences de ricin. Gaz. des Hôp. 93, p. 369, 1871. Citirt nach Cannstatt's Jahresb. 1871.

[3]) Chevallier, Années d'Hygiène publ. 1871, p. 400.

[4]) Le salut publ. de Lyon. Citirt nach Chevallier (l. c.).

auf den Rath ihrer Pächterin eine nicht bekannte Dosis von Ricinussamen ein und erkrankte an heftigen Durchfällen, die den Tod zur Folge hatten.

Die Herren Beadle und Sohn, Oelfabrikanten zu Boston, hatten beschädigte und verdorbene Ricinussamen, die ihnen nichts mehr nützen konnten, vor die Thür ihres Etablissements werfen lassen. Einige Kinder, die auf der Strasse spielten, bemerkten die Samen, welche sie für Pistazien hielten; sie bemächtigten sich ihrer und vertheilten sie unter ihre Freunde. 70 Kinder erkrankten unter den schwersten Vergiftungserscheinungen. Dank der energischen sofortigen Hülfe wurden sie alle nach längerer oder kürzerer Zeit wieder hergestellt.

1879. Eine Person.

Ein Mann [1]) ass einen Ricinussamenkern zur Hälfte. 5 Minuten später empfand er Brennen im Halse und dieses Gefühl verbreitete sich durch den ganzen Tractus bis zum After. Wenige Minuten später stellten sich Erbrechen und Durchfall ein und versetzten den Kranken in einen Zustand grosser Erschöpfung. Wasserdampf-Inhalationen, Morphium, Brandy, Senfteige beseitigten die bedenklichen Symptome. Während der 3 nächsten Tage fühlte sich der Kranke noch schwach, seine Verdauung lag arg darnieder, und er hatte oft Leibschmerzen.

Etwa 1880. Eine Person.

Als Hausmittel waren einem Kinde [2]) 6—10 g der zerquetschten Samen mit Milch angerührt gegeben. Das Kind starb nach 5 Tagen.

Section. Der Magen bot nichts Abnormes, aber die Schleimhaut des ganzen Dünndarms war stark geröthet, hier und da ecchymosirt und so erweicht, dass sie bei dem leisesten Zuge zerriss.

1887. Siebzehn Personen.

Benj. Edson [3]) hatte im October Gelegenheit, in einem Erziehungsinstitute bei 15 Kindern (alle unter 6 Jahre alt) und deren Wärterinnen eine heftige Vergiftung durch Ricinussamen zu beobachten. Die von jedem Kinde genossene Anzahl der Samen wurde auf 3—4 geschätzt; der Samen stammte von einer als Zierstrauch im Institutsgarten gehegten Ricinuspflanze. Bei allen stellte sich starkes Erbrechen und grosse Hinfälligkeit ein; das Würgen und die Uebelkeit hielten ungefähr 48 Stunden an; nach dieser Zeit hörten diese Vergiftungserscheinungen, gegen welche verschiedene therapeutische Massregeln vergeblich versucht worden waren, von selbst auf.

---

[1]) British medical Journal 1879, tome **2**, p. 512. Citirt nach G. Dragendorff, Jahresb. etc. 1879.

[2]) Nach Annales d'hygiène publ. referirt von Schauenstein in Maschka's Handbuch der gerichtl. Medicin Theil **2**, 1882, p. 598.

[3]) Notes of sixteen cases of poisoning by the castor-oil bean. Brooklyn med. Journal 1888, Febr. Referirt im Centralblatt für klinische Medicin 1889, Nr. 2, p. 37.

Edson bemerkt ausdrücklich, dass auffallender Weise bei keinem der Patienten die abführende Wirkung der Ricinussamen zu beobachten war.

1888. Fünf Personen.

Bellin[1]) beobachtete fünf Fälle von Vergiftung mit Semen Ricini.

Im ersten Falle wurden statt Bohnen 6—7 Ricinussamen aufgegessen. Nach 1½—2 Stunden stellte sich Uebelkeit, Schwindel, Erbrechen, Brennen im Schlunde und Durchfall ein. Die Patientin, 26 Jahre alt, war sehr schwach, unruhig, zitterte, der Bauch war eingezogen, krankhaft.

Es wurde verordnet: Eisschlucken, kalte Umschläge auf die Herzgrube, schwarzer Kaffee, Einreiben der Extremitäten, die sehr kalt waren. Puls 120. Vollständige Genesung am 5. Tage.

In einem anderen Falle waren bei einer Patientin besonders Erbrechen, Durchfall und Brennen vorhanden. Bellin verordnete Magenausspülungen mit warmem Wasser, Eisschlucken, Emulsio amygdalarum mit Opium, warme Compressen. Genesung am 3. Tage.

In einem dritten Falle hatte eine Bäuerin, 49 Jahre alt, 12 bis 15 Ricinussamen aufgegessen und fühlte sogleich grosse Schwäche. Es traten darauf Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall und Brennen im Schlunde ein. Die Reflexe waren herabgesetzt, Puls kaum fühlbar, ungefähr 130. Am 3. Tage, unter Erscheinungen von zunehmender Schwäche und Herzlähmung erfolgte der Tod.

Die Section ergab Folgendes: Die Magenschleimhaut injicirt und durchsetzt von kleinen Hämorrhagien; die Schleimhaut der Dünndarmschlingen gequollen und aufgelockert und ebenfalls von Hämorrhagien durchsetzt.

Bei sorgfältigster chemischer Untersuchung des Eingeweideinhalts konnte man das Vorhandensein irgend eines Giftes nicht nachweisen. Die mikroskopische Untersuchung des Darminhalts ergab gequollene Zellen des Darmepithels und blasse, zusammengeschrumpfte Blutkörperchen.

Bellin behauptet, dass die Ricinussamen giftig auf den Darmtractus wirken, und verwirft die Meinung, nach welcher die Giftigkeit derselben der gegenseitigen Einwirkung der in diesen sich befindenden zwei Stoffe, Amygdalin und Emulsin, welche im Organismus Blausäure bilden, zugeschrieben werden soll.

Vorstehende Zusammenstellung zeigt, dass von etwa 120 erkrankten Personen 8 starben; sie zeigt ferner, dass die Häufigkeit der Ricinusvergiftungen in den letzten Jahren nicht ab-, sondern zugenommen hat, was für unsere modernen hygienischen Verhältnisse recht beschämend ist. Endlich zeigt sich noch ein ausserordentliches Schwanken der Intensität der Vergiftungserscheinungen, so dass es nur schwer möglich ist, die

[1]) E. Th. Bellin, Ueber die toxikologischen Eigenschaften der Ricinussamen in Verbindung mit einigen Vergiftungsfällen. Russkaja Medizina 1888, Nr. 32—37. Russisch.

toxische und die tödtliche Dose zu berechnen. Ich möchte übrigens betonen, dass nicht nur die Samen, der Presskuchen und das unreine Oel zu Vergiftungen Anlass geben kann, sondern dass auch andere Theile der Pflanze, wie z. B. die Blätter, Gift enthalten. Eine Vergiftung durch Ricinusblätter findet sich beschrieben bei Murray (Arzneyvorrath, Bd. **4**, p. 219).

Wenn wir auf Grund der vorstehenden Angaben die Symptome der Ricinusvergiftung am Menschen kurz recapituliren, so sind die hervorstechendsten Erscheinungen bald nach dem Genusse des Giftes die einer intensiven Erkrankung des Gastrointestinaltractus. Uebelkeit, die sich gewöhnlich zu heftigem, wiederholtem Erbrechen steigert, ist das erste Symptom, wozu sich bald Erscheinungen von Seiten des Darms gesellen: Koliken, häufige Stühle, die zuweilen einen blutigen Charakter annehmen. Es ist jedoch zu erwähnen, dass in manchen Fällen die Diarrhöe fehlt; ja es wurde sogar, wie z. B. in dem einen Pécholier'schen Falle, Obstruction beobachtet.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten zu den localen subjectiven Symptomen, wie Schmerzen im Unterleibe, in der Herzgrube, Tenesmus etc., und den erwähnten objectiven solche des gestörten Allgemeinbefindens hinzu, wie Kopfweh, Durst, heisse Haut, kleiner frequenter Puls, kalter Schweiss, Icterus, Crampi, Anurie, Aphonie, bis schliesslich unter Convulsionen oder den Erscheinungen der hochgradigsten Erschöpfung der Tod eintritt. Häufig bleiben noch Nachkrankheiten, wie Magenschwäche, selbst wochenlang zurück. Einmal trat Gangrän einer Extremität ein.

Fragen wir jetzt, inwieweit die Symptome der Ricinusvergiftung beim Menschen mit den beim Thiere durch Ricin hervorgerufenen übereinstimmen, resp. wodurch sie sich von letzteren unterscheiden, so kann ich mich nur dahin aussprechen, dass beide eine unverkennbare Aehnlichkeit zeigen, welche es mir fast zur Gewissheit macht, dass das Ricin der einzige, die Ricinusvergiftung bedingende Factor ist.

BB. Protokolle der Versuche an Thieren.

Bevor ich auf meine Versuche übergehe, will ich es nicht unerwähnt lassen, dass bereits in den vierziger Jahren Orfila[1]) mehrere Thierexperimente mit Ricinussamen angestellt hat; er vergiftete 4 Hunde mit zerriebenem Ricinussamen in Dosen von 1—10 g.

Bei allen Thieren stellten sich flüssige Stühle, Würgen, Erbrechen, grosse Schwäche ein. Der Tod erfolgte bei grossen Dosen nach 14—72 Stunden. Bei der Autopsie erwies sich der ganze Gastrointestinaltractus als hochgradig entzündet. Orfila schliesst daraus, dass das in den Ricinussamen enthaltene Gift zuerst eine örtliche

---

[1]) M. Orfila, Lehrbuch der Toxikologie. Nach der 5. Aufl. bearbeitet von G. Krupp, 1853, Theil **2**, p. 102 und 103.

Reizung des Magens und Darms veranlasse und nach seiner Absorption auf das Nervensystem wirke.

Von Massenvergiftungen von Thieren, welche zufällig zu Stande gekommen sind, möchte ich wenigstens eine berichten, welche ich Cornevin[1]) entnehme. Danach meldete Audibert aus Tournelle bei Beaucaire kürzlich der Centralgesellschaft für Agricultur den Tod von 80 Hammeln, welche Ricinuspresskuchen gefressen hatten.

Es ist mir unbekannt, ob solche Vergiftungen von Thieren häufiger vorgekommen sind; ich möchte aber betonen, dass bei der Sorglosigkeit, mit welcher man die Ricinuspresskuchen in Italien und Russland behandelt, dies keineswegs auffallend sein würde.

Ich gehe jetzt zu meinen eigenen Versuchen über.

I. Versuche mit Präparaten aus über 30 Jahre alten Sem. Ricini comm. L.

a) Versuche mit lufttrockenen Samen.

Versuch 28.

Aus 20,0 g enthülster, über 30 Jahre alter Sem. Ricini wird durch inniges Verreiben mit möglichst wenig Aq. destill. eine Emulsion hergestellt. Dieselbe wird erst durch Leinwand gepresst und dann der Filtration durch ein Papierfilter überlassen. Das Filtrat, eine absolut fettfreie, klare, weingelbe Flüssigkeit, reagirt schwach sauer. Es enthält das Ricin und ausserdem eigentlich nur noch merkbare Mengen von phosphorsauren Salzen, die natürlich auf die Wirkung ohne Einfluss waren. Mit diesem Filtrate stellte ich mehrere Thierversuche an.

Einer Katze von 2400 g Gewicht werden am 20. August 1887 4 h. 20 m. 5 cc dieses Filtrats, das einer Bestimmung zufolge einer Menge von 50 mg Ricin entspricht, subcutan applicirt. Da bis 7 h. keine Aenderung im Befinden zu constatiren ist, werden nochmals 5 cc eingespritzt. Am folgenden Tage erscheint das Thier schwer krank; es verweigert die Nahrungsaufnahme und liegt meist still. Am Nachmittag erfolgt eine normale Defäcation. Gegen Abend liegt das Thier bereits in somnolentem Zustande da und reagirt nur schwach auf mechanische Reize. In der Nacht erfolgt der Tod.

Das Thier erhielt pro Kilogramm 41,7 mg Ricin.

Section. Die Injectionsstelle unter der Rückenhaut zeigt keine auffälligen Veränderungen.

Die Mesenterialdrüsen erscheinen blutig infiltrirt, vergrössert. Der Dickdarm ist normal. Von der Valvula Bauhini jedoch bis zum Duodenum herrscht grossartigste Blutüberfüllung. Die Mucosa ist beträchtlich verdickt, zum Theil mit blutigem Schleim dick überzogen; aber auch an den von abstreichbarem Blute freien Stellen sind die Schleimhautgefässe so stark injicirt, dass man auf den ersten

[1]) Ch. Cornevin, Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles determinent. Paris 1887, p. 179.

Blick eine continuirliche hämorrhagische Fläche vor sich zu haben glaubt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des den entzündenden Partien aufsitzenden Schleimes zeigt es sich, dass derselbe aus abgestossenen Darmepithelien, zahllosen Eiterkörperchen und rothen Blutkörperchen besteht. Diese pathologische Veränderung reicht nach oben hin bis an das Duodenum; erst ungefähr 10 cm vor dem Ausgange des Magens wird die Schleimhaut wieder normal. Letzteres gilt auch von der des Magens. — Alle anderen Organe makroskopisch nicht verändert.

Aus vorstehendem Sectionsprotokolle ergibt es sich, dass wir es mit einer hochgradigen sogen. hämorrhagischen Entzündung des Dünndarms zu thun haben, welche das typische pathologisch-anatomische Bild einer Ricinusvergiftung zeigt. Vor Allem aber ist die Thatsache für uns von hohem Interesse, dass auch bei subcutaner Injection diese intensiven Darmerscheinungen durch das Ricinusgift hervorgerufen werden. Die Wirkung des Ricins findet also nicht nur bei Einführung desselben in den Darmcanal statt. Sie ist ferner keine nur locale. Dafür spricht, dass die Injectionsstelle unter der Haut unverändert gefunden wurde.

Versuch 29.

Einer Katze von 1350 g Gewicht werden am 25. August 11 h. 12 cc einer ebenso wie im vorigen Versuche hergestellten Flüssigkeit in zwei Portionen, die etwa zusammen 80 mg Gift entsprechen, subcutan injicirt. — Bereits am Nachmittage desselben Tages ist die Apathie und Schwäche auffallend. Mangel an Appetit. — Am Nachmittage des folgenden Tages, also ca. 30 Stunden nach der Vergiftung, stirbt das Thier unter Convulsionen. Auch hier tritt keine Diarrhöe auf.

Das Thier erhielt pro Kilogramm 59,2 mg Gift.

Section. Die Applicationsstelle nicht verändert.

Mesenterialdrüsen wenig injicirt, nicht vergrössert. — Im Dickdarm, der mit harten Fäcalmassen gefüllt ist, finden sich einige Ecchymosen. Das untere Dritttheil des Dünndarms ohne Veränderungen; die Schleimhaut desselben erscheint eher blasser als normal. Im mittleren Dritttheil zeigt die Schleimhaut in Längsstreifen angeordnete hyperämische Stellen. Im obersten Dritttheil ist die Schleimhaut intensiv geröthet und von blutig tingirtem Schleime reichlich bedeckt. Die Pyloruspartie des Magens ist normal, dagegen erscheint der Fundus in grosser Ausdehnung blutig gefärbt, und zwar ist es die Schleimhaut, welche hyperämisch und hämorrhagisch ist; an einer Stelle findet sich ein eben wahrnehmbarer Defect in derselben, der mit graugrünlichen Fetzen bedeckt ist. Der Grund des Geschwürs ist intensiv geröthet. An der grossen Curvatur finden sich noch andere hämorrhagische Stellen und auf einer derselben ebenfalls ein kleiner Epitheldefect.

Aus diesen beiden Versuchen ersehen wir, dass bei einfachem Filtriren der Ricinusemulsion die giftige Substanz in das Filtrat übergeht.

In einer Reihe von Fällen habe ich nun in diesem, wie erwähnt,

schwach sauren Filtrate durch Zusatz von kohlensaurem Natron eine Fällung hervorgerufen, da saure Lösungen sich überhaupt zu physiologischen Versuchen schlecht eignen, und da ferner der Einwand möglich war, die Vergiftungserscheinungen könnten, wenigstens bei Application des Giftes in eine Vene, auf der durch das alkalische Blut bewirkten Ausfällung der Phosphate in der Lösung beruhen, also grob mechanisch zu Stande kommen. — Nach der Fällung mit Na_2CO_3 filtrirte ich die Masse aufs Neue und erhielt eine ebenfalls klare, weingelbe, alkalische Flüssigkeit, welche ich, sowie auch den so gewonnenen Filterrückstand zu den gleich zu besprechenden Thierexperimenten benutzte:

Versuche mit dem Filtrate.

Dieses müsste ja eigentlich die Gesammtmenge des Ricins enthalten. Es zeigte sich jedoch, dass durch den voluminösen Phosphat-Niederschlag trotz Auswaschens ein Theil des Ferments mechanisch mit niedergerissen war.

Versuch 30.

Eine Katze von 2200 g Gewicht erhält am 22. August 10 h. eine subcutane Injection von 9 cc des Filtrats und um 12 h. desselben Tages eine zweite von abermals 9 cc. Das Thier erhielt im Ganzen 62 mg Ricin pro Kilogramm. — 5 h. Nachmittags: Anscheinend normales Befinden. — Nachts: Tod.

Section. Applicationsstelle normal.

Im Proc. vermiformis und in den benachbarten Theilen des Dickdarms finden sich vielfach nekrotische Schorfe, in letzterem in der Längsrichtung angeordnet und in einer Ausdehnung von etwa 8 cm. Diese Schorfe sitzen der Schleimhaut fest auf. Im Uebrigen zeigt der Dickdarm in der Höhe der Falten Hyperämie. Der Magen zeigt normalen Befund, der obere Dünndarm in der Ausdehnung von etwa 10 cm gleichfalls. Weiter nach unten erscheinen zahlreiche hyperämische Stellen. Die Peyer'schen Plaques sind geschwellt und blutig injicirt. — Das unterste Ende des Dünndarms unverändert. — In der Blasenschleimhaut mehrere linsengrosse Hämorrhagieen. Die Blase enthält eine grosse Menge eines eiweissfreien Urins. — Die Gallenblase prall gefüllt.

Versuch 31.

Kater von 2700 g Gewicht.

26. August 12 h. Subcutane Injection von 15 cc des nach der Ausfällung der Phosphate erhaltenen Filtrats = 10,1 mg Ricin pro Kilo.

Am 26. und 27. grosse Mattigkeit, Appetitmangel; kein Durchfall. Nachts erfolgt der Tod.

Section. Applicationsstelle normal.

Der Dickdarm zeigt in seinen rectalen Partieen Hyperämie und

einige Ecchymosirungen. Der obere Theil des Dünndarms erscheint nur leicht hyperämisch, während nach unten stark geröthete Partieen folgen, die in der Nähe des Dickdarms einen mehr hämorrhagischen Charakter annehmen. Die Magenschleimhaut ist stark gewulstet, zeigt in der Gegend der kleinen Curvatur und besonders der des Pylorus hämorrhagische Stellen, am Pylorus eine grössere rundliche, ca. 1 cm im Durchmesser haltende Hämorrhagie. Der Darm ist fast durchweg mit blutig tingirtem Schleime erfüllt. — Gallenblase prall gefüllt.

In beiden Herzhälften starke Gerinnungen.

Die Ricinus-Emulsionen der letzten 2 Versuche waren mit kohlensaurem Natron ausgefällt, und zwar im Ueberschuss, so dass als sicher angenommen werden kann, dass sie nichts mehr enthielten, was durch das alkalisch reagirende Blut eventuell hätte ausgefällt werden können. Da die Thiere nichtsdestoweniger unter den typischen Erscheinungen starben, so ist es klar, dass die Vergiftungserscheinungen nicht etwa auf die im Blute ausfallenden Salze bezogen werden dürfen, sondern nur auf das Ricin.

Nachdem ich die Wirkung vom subcutanen Gewebe aus festgestellt hatte, ging ich zu intravenösen Injectionen derselben Lösung (Filtrat) über, da zu vermuthen war, dass die Erscheinungen hier, namentlich falls es sich um ein Nervengift handelt, viel schneller und prägnanter eintreten würden.

Versuch 32.

Hündin von 10200 g Gewicht.

Menge der Injectionsflüssigkeit 10 cc.

Ricin pro Kilo 17 mg.

Gehalt der Injectionsflüssigkeit an Aschenbestandtheilen 4,1 mg pro Kilo Thier.

Lebensdauer ca. 10 Stunden.

Erscheinung in vita keine auffallenden.

Während der ganzen Dauer der Injection, welche 30 Minuten dauerte, war das Thier so unruhig, dass Puls und Athemfrequenz nur mit Mühe bestimmt werden konnten. Diese Bestimmungen ergaben übrigens normale Werthe. Gleich nach der Injection zeigte das Thier keine irgendwie bemerkenswerthen Symptome von Kranksein, ebensowenig einige Stunden später. Der Tod erfolgte vielmehr erst in der Nacht.

Section. Der Dickdarm ist von der Bauhin'schen Klappe ab fast bis zum Anus in beträchtlichem Masse blutig infiltrirt und seine Wandungen dadurch verdickt. Auf der Höhe der Längsfalten finden sich zahllose Hämorrhagieen, die an vielen Stellen confluiren. Ueberall ist die Schleimhaut mit dickem, glasigem Schleime bedeckt. Auch unter der Serosa sind an einzelnen Stellen Blutaustritte. Die Schleimhaut des Dünndarms ist schon dicht hinter dem Pylorus dunkelroth verfärbt und beträchtlich verdickt infolge stärkster Füllung der Capillaren. Normale Stellen sind überhaupt im oberen Dritttheil des Dünndarms nicht aufzufinden. Die diesem Theil entsprechende Serosa ist hyperämisch, sonst nicht verändert. Nach der Mitte des Dünn-

darms zu nehmen die Erscheinungen ab, so dass nur einzelne Stellen als pathologisch verändert bezeichnet werden können. — Im unteren Dritttheil sind namentlich die Plaques Sitz einer heftigen Blutüberfüllung. Auch die Schleimhaut des Proc. vermiformis erscheint mässig infiltrirt. Die Magenschleimhaut ist in sehr beträchtlichem Grade geschwellt, hyperämisch, blutroth. Nach dem Pylorus hin nimmt die Injection ab, so dass diese Partie für fast normal gelten kann. Von Aussen sieht man unter der Serosa zahlreiche streifenförmige Blutextravasate.

Milz nicht vergrössert. — Die Blasenschleimhaut ist intensiv carmoisinroth, namentlich im Fundus und nach dem Ausgange zu, ferner sehr stark verdickt und von zahlreichen Hämorrhagieen durchsetzt. — Der Harn ist nicht blutig. — Beide Nieren sind so stark bluthaltig, dass in der Farbe zwischen Rinden- und Marksubstanz kein Unterschied wahrzunehmen ist, vielmehr erscheinen beide blutroth, jedoch ist von Blutaustritten, wenigstens makroskopisch, nichts zu sehen. — Uterus und Vagina normal.

Das Herz zeigt auf der Aussenwand des linken Ventrikels und dessen Vorhof zahlreiche warzige frische Auflagerungen, von zum Theil blutiger Farbe. — Am Endocardium normale Verhältnisse. — Lungen normal.

Die Hirnsubstanz stark hyperämisch, auf der Schnittfläche zahlreiche Blutpunkte.

Vorstehender Versuch zeigt, dass selbst bei der Injection einer Ricinmenge, welche die stärkste anatomische Veränderung bewirkt, die Symptome nicht sofort nach der Injection ins Blut auftreten, während dies bei allen Nervengiften doch der Fall ist. Es ähnelt in dieser Beziehung unser Gift der Quillajasäure[1]), dem Sapotoxin[2]) und Senegin[3]), welche ebenfalls ihre deletäre Wirkung, selbst bei Injection ins Blut, erst nach Stunden, ja Tagen entfalten. — Wir werden daher auch hier eine ähnliche Erklärung wie dort geben müssen, nämlich dass erst langsam gewisse anatomische Veränderungen durch das Gift eintreten, und dass diese dann secundär alle Krankheitserscheinungen und den Tod bedingen.

Dass wirklich bei der Injection ins Blut zunächst die wichtigsten nervösen Functionen unverändert bleiben, zeigt der folgende Versuch, welcher ebenfalls mit dem von Phosphaten befreiten Filtrate der Emulsion angestellt wurde.

Versuch 33.

Kaninchen von 2700 g Gewicht.
Application intravenös.
Menge der Injectionsflüssigkeit 12,8 cc.
Ricin pro Kilo 85 mg.

---

[1]) Kobert, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakol. Bd. **23**, p. 233.
[2]) Diese Arbeiten Bd. **1**, 1888, p. 1.
[3]) Ibidem p. 57.

Lebensdauer $1^1/_2$ Stunde.
Jede Injection betrug 25,2 mg Ricin.

Injectionen	Zeit	Pulsfrequenz	Athemfrequenz
Nr. 1	10 h. 20 m.	200	72
„ 2	10 h. 25 m.	220	64
„ 3	10 h. 30 m.	220	72
„ 4	10 h. 35 m.	240	52
„ 5	10 h. 40 m.	200	52
„ 6	10 h. 48 m.	220	52
„ 7	10 h. 50 m.	220	54
„ 8	10 h. 55 m.	240	66
„ 9	11 h. 0 m.	200	68

11 h. 5 m. Das Thier stirbt unter Opisthotonus. — Harn und Koth werden gelassen.

Bei der sofort vorgenommenen Section erwies sich der Gastrointestinaltractus bereits stark geröthet; besonders hochgradig war die Hyperämie des Magens.

Der Vollständigkeit halber halte ich es für nöthig, schon an dieser Stelle zu erwähnen, dass auch der Blutdruck vom Ricin nicht beeinflusst wird.

Versuche mit dem Filterrückstand.

Der durch den Zusatz von kohlensaurem Natron in der filtrirten sauren Ricinusemulsion hervorgerufene Niederschlag wird, nachdem das Waschwasser abfiltrirt worden, vom Filter entfernt und mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure und Wasser aufgenommen und gelöst. Die so gewonnene Flüssigkeit, deren Menge gewöhnlich eine nur geringe war (2—3 cc) und die eben merkbar sauer reagirte, wird filtrirt und zu folgenden Thierversuchen benutzt.

Versuch 34.

Kaninchen von 2530 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 2,3 cc.
Lebensdauer 30 Stunden.

Die Ricinmenge ist nicht bestimmt worden, doch kann sie eine nur geringe gewesen sein.

Erscheinungen in vita: Appetitmangel, Schwäche, keine Diarrhöe. Tod ohne besondere Erscheinungen.

Section. Applicationsstelle normal.

Der Dickdarm von seiner Ursprungsstelle ab bis zum Anus macht den Eindruck schwerer Diphtherie. Der Blinddarm ist frei, dagegen die Einmündungsstelle des Dünndarms in denselben intensiv geröthet. Der Proc. vermiformis hyperämisch. Einzelne Dünndarm-

schlingen sehen intensiv dunkel aus, als ob sie ganz mit Blut gefüllt wären. Beim Aufschneiden derselben zeigt es sich, dass sie in der That blutig tingirte Flüssigkeit enthalten. Die Schleimhaut ist hier überall stark entzündlich geröthet und geschwellt, zum Theil fetzenweise abgestossen. Stärker ist die Entzündung da, wo sich Plaques befinden, die von schwärzlichem Aussehen und stark infiltrirt sind. Auch an Stellen, die sonst keine Entzündung zeigen, sind wenigstens die Follikel entzündet. Der Magen zeigt sich im Fundus mässig geröthet, von vielen kleinen Blutaustritten durchsetzt.

In der Bauchhöhle findet sich eine grosse Menge seröser Flüssigkeit. — Die Mesenterialdrüsen stark vergrössert, blutig infiltrirt. Das grosse Netz zeigt zahllose, zwischen den Blättern sitzende Blutaustritte, von denen jeder einzelne punktförmig ist, die aber durch ihre grosse Zahl dem Netz das Aussehen einer blutigen Fläche geben. — Die Hämorrhagieen sitzen hauptsächlich im Verlauf der Gefässe; ebensolche Blutaustritte finden sich im Mesenterium dicht neben dem Ansatz des Dünndarms und Dickdarms an vielen einzelnen Stellen, in sehr grosser Anzahl neben der Vena mesenterica inferior und der Vena haemorrhoidalis. — Auch die Niere zeigt unter dem Ueberzuge Hämorrhagieen. Eine ziemlich grosse Hämorrhagie befindet sich im Zwerchfelle.

Unter dem Pericardium einige Ecchymosen. Im Herzbeutel, sowie überhaupt in der Brusthöhle reichliche Mengen einer röthlichen Flüssigkeit.

Da hier immer noch der Einwand möglich ist, dass die Phosphate die Wirkung bedingt hätten, hat Prof. Kobert mit phosphorsauren Salzen allein Versuche angestellt und nachgewiesen, dass diese noch in ausserordentlich viel grösseren Dosen keine Störung verursachen. Weiter gelang es auch, durch energisches Waschen mit 10%iger Kochsalzlösung dem Phosphatniederschlag das Ferment zu entziehen und mit demselben ganz entsprechende Vergiftungen zu erzielen.

Diese interessanten Versuche bestätigen die schon S. 77 von mir ausgesprochene Behauptung, dass durch einen voluminösen Phosphatniederschlag ein Theil des Ferments mit niedergerissen wird.

Dieselben Erscheinungen wie bei Benutzung der lufttrockenen Samen zeigten sich auch bei den folgenden Versuchen, zu denen im Ofen getrocknete Samen verwendet wurden.

b) Versuche mit im Ofen getrockneten Ricinusamen.

20 Stück über 30 Jahre alter Ricinussamen werden bis zur Gewichtsconstanz vorsichtig mit Temperatursteigerung bis auf 119° C. getrocknet. Vorher wogen sie 6,4 g, nach dem Trocknen 5,1 g. Das Trocknen bei 110° dauerte 12 Stunden (vgl. darüber S. 83). — Sie werden sodann mit Wasser zu einer Emulsion zerrieben, filtrirt. Das Filtrat wird mit kohlensaurem Natron versetzt und vom entstehenden Niederschlage abfiltrirt. Das neue Filtrat und der Filterrückstand werden zu folgenden zwei physiologischen Versuchen benutzt.

Versuch 35.

Einer Katze von 1400 g Gewicht werden in mehreren Portionen im Laufe einer Stunde 23 cc des Filtrats, d. h. ca. 120 mg Ricin, subcutan injicirt. Während das Thier in den ersten Stunden nach der Injection sich anscheinend wohl fühlt und mit gutem Appetit frisst, tritt in der 5. Stunde plötzlich Erbrechen auf, das sich häufig wiederholt. — Der Tod erfolgt 24 Stunden nach der Injection.

Section. Applicationsstelle unverändert.

Magen und Dickdarm normal. Vom Pylorus ab intensive Schwellung und hämorrhagische Röthung der Schleimhaut, welche im oberen Dritttheil des Dünndarms auch nicht die kleinste Stelle frei lässt. Nach unten hin nimmt diese Veränderung an Intensität ab. — Alle übrigen Organe normal.

Der Filterrückstand wird mit Wasser und einigen Tropfen sehr verdünnter Salzsäure zerrieben und löst sich sofort in letzterer auf. Menge = 1 cc. Er dient zu

Versuch 36.

Kaninchen von 1900 g Gewicht.

Subcutane Injection des obigen, mit salzsaurem Wasser aufgenommenen Filterrückstandes.

Lebensdauer 36 Stunden.

Erscheinungen in vita: Appetitmangel, keine Diarrhöe.

Section. Im Magen finden sich mehrere grosse, offenbar aus Hämorrhagieen entstandene Ulcera, die fast bis zur Serosa reichen.

Aus diesen beiden Versuchen ergibt es sich, dass 12stündige trockene Hitze von 110° C. das Gift nicht zerstört.

c) Versuche mit gekochtem Ricin.

Versuch 37.

10 g enthülster Samen werden mit 10%iger NaCl-Lösung bis zur Erschöpfung extrahirt; die Flüssigkeit wird filtrirt. Das Filtrat wird mit Essigsäure versetzt, der entstandene voluminöse Niederschlag gesammelt, in schwach alkalischem Wasser gelöst, 1 Minute lang im Reagenzglase gekocht und sammt dem entstandenen feinen Niederschlage einer Katze subcutan injicirt. Das Thier bleibt gesund.

Aus diesem Versuche ist zu schliessen, dass durch Kochen das Gift zerstört wird. Der Versuch wurde mehrmals mit demselben Resultate wiederholt.

d) Versuche mit auf 62° resp. 85° C. in wässeriger Lösung erhitztem Ricin.

Ich habe weiter zwei dem vorigen vollkommen analoge Versuche angestellt, die sich von jenem nur dadurch unterscheiden, dass die giftige Substanz, statt gekocht zu werden, auf nur 62° C. resp. 85° 20 Minuten lang erhitzt wurde. Die damit angestellten, hier nicht mit-

getheilten physiologischen Experimente ergaben das Resultat, dass durch 20 Minuten lang fortgesetztes Erhitzen auf 62° C. das Ricin noch nichts oder wenigstens nicht viel von seiner Giftigkeit einbüsste. Beim Erhitzen auf 85° C. dagegen trat schon nach 10 Minuten eine wahrnehmbare Abschwächung, aber selbst nach 20 Minuten keine völlige Erschöpfung ein. Zur vollständigen Entgiftung der Ricinussamen dürfte also ein wirkliches Kochen unbedingt erforderlich sein.

e) Fällung durch essigsaures Blei.

Es liess sich erwarten, dass in derselben Weise, wie durch Ausfällen der Alkaliphosphate ein Theil des Ricins mechanisch mitgerissen wurde, auch durch andere voluminöse Fällungen ein Niederschlag von toxischer Wirkung sich erzielen lassen könnte. Von hier in Frage kommenden Fällungen musste namentlich die mit Blei untersucht werden, weil es nicht undenkbar ist, dass die wirksame Substanz in toto mit dem voluminös ausfallenden phosphorsauren Blei mitgerissen werden könnte.

Zur Prüfung dieser Frage verfuhr ich folgendermassen: Ich stellte eine Emulsion aus 20 g enthülster alter Ricinussamen her, filtrirte sie und setzte zum Filtrat neutrales essigsaures Blei. Es entstand ein voluminöser Niederschlag, von dem die Flüssigkeit abfiltrirt wurde. Filtrat und Filterrückstand werden, wie folgt, weiter verarbeitet.

Das Filtrat wird zur Entfernung des Bleis der Einwirkung von Schwefelwasserstoff ausgesetzt. Die resultirende schwarze Mischung wird filtrirt. Das neutralisirte wasserhelle Filtrat wird zu folgendem Versuche benutzt.

Versuch 38.

Katze von 1450 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 10 cc.
Ricinmenge ca. 40 mg pro Kilo Thier.
Erscheinungen in vita: keine Diarrhöe, Schwäche, Somnolenz.
Lebensdauer 12 Stunden.
Section. Applicationsstelle unverändert.
Hämorrhagische Entzündung des Dickdarms, Hyperämie des Dünndarms, die im oberen Dritttheil am intensivsten ist. Pylorus frei. Magenschleimhaut hyperämisch.

Der Filterrückstand wird zur weiteren Reinigung vom Filter genommen, mit viel Wasser verrührt und aufs Neue mit essigsaurem Blei versetzt, filtrirt, der sich jetzt absetzende Filterrückstand mit Schwefelwasserstoff entbleit und nach Abtrennung des Bleis einem Kaninchen verfüttert. Er bildet jetzt eine farblose Flüssigkeit.

Versuch 39.

Kaninchen von 1240 g Gewicht.
Application per os mittelst der Schlundsonde.
Menge der Injectionsflüssigkeit 40 cc.
Giftmenge nicht genau bestimmt, war aber höchst minimal.
Lebensdauer 96 Stunden.
Erscheinungen in vita: keine auffälligen.

Die Section ergibt einen durchaus negativen Befund, höchstens ist eine geringe Hyperämie des Dünndarms zu constatiren.

Die Fällung mit Bleiacetat wurde jetzt wiederholt, indem abermals 20,0 g Samen genommen und wie vorhin verarbeitet wurden. Nur insofern wurde ein Unterschied gemacht, dass der Bleiacetatniederschlag nicht nochmals in viel Wasser suspendirt, sondern nach dem Abpressen der letzten Flüssigkeitsmengen gleich zerlegt wurde. Er enthielt jetzt wesentlich mehr Ricin als in Versuch 41.

Eine weitere Modification bestand darin, dass dem Bleiacetat vor der Fällung des Ricins etwas Ammoniak zugesetzt wurde. Der Bleiniederschlag enthielt dann noch mehr Ricin als vorher, aber keineswegs dessen gesammte Menge. Ferner liess sich auch jetzt dem Niederschlage das Ferment durch Auswaschen theilweise wieder entziehen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass sich durch Bleiacetat mit oder ohne Zusatz von Ammoniak das Ricin aus dem Samenauszug zwar theilweise, aber keineswegs vollständig niederreissen lässt. Es kann ferner aus dem Niederschlage schon durch Auswaschen theilweise wieder ausgezogen werden.

f) Versuch mit durch Dialyse gereinigtem Ricin.

Der Dialysenrückstand, welcher sich bei 3tägigem Dialysiren eines Samenauszugs aus 16 g ergeben hatte, wird mit Essigsäure und Ferrocyankalium versetzt; es tritt eine grünliche Fällung ein, die nebst der Flüssigkeit auf ein Filter gebracht und ausgewaschen wird. Der grünliche Filterrückstand wird mit einigen Körnchen von kohlensaurem Natron verrieben, wobei er sich auflöst. Von der filtrirten hellgelben Lösung wird ein Theil einer Katze injicirt.

Versuch 40.

Katze von 1230 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit $1^1/_2$ cc.
Menge des Ricin ca. 30 mg pro Kilo.
Lebensdauer 24 Stunden.
Erscheinungen in vita: heftige Diarrhöe.
Section. Applicationsstelle unverändert.

Das Rectum erscheint leicht geschwollen und geröthet. Diese Veränderung nimmt nach oben an Intensität zu, um in den obersten Theilen des Dünndarms zu einer hochgradigen zu werden. Die

Schleimhaut ist dunkelblauroth, ödematös, von zahlreichen Hämorrhagieen durchsetzt. Der Pylorustheil des Magens frei, im Uebrigen die Magenschleimhaut stark hyperämisch, blauroth. Einige lebende Entozoën im Darme.

Dieser Versuch beweist uns, dass das Ricin die Dialysenmembran nicht oder jedenfalls nur in Spuren durchdringt.

g) Directe Fällung mit Essigsäure und Ferrocyankalium.

In dem Filtrate einer Emulsion, die aus 27 g alten Samen mit Wasser hergestellt worden war, wird durch Essigsäure und Ferrocyankalium ein Niederschlag hervorgerufen und auf dem Filter erst mit Wasser und dann mit Alkohol gewaschen, bis die überschüssige Essigsäure entfernt worden ist. Darauf wird der Niederschlag in eine Schale gebracht, mit etwas Na_2CO_3 zerrieben, wobei er sich fast ganz löst, und filtrirt. Von der so gewonnenen Flüssigkeit, deren Menge 5 cc beträgt, wird ein Theil auf seine physiologische Wirkung hin untersucht; ein anderer wird zu einigen chemischen Bestimmungen benutzt, welche beweisen, dass in der That ein Eiweisskörper in der Lösung vorhanden war. Ob ein wirksamer, zeigt nachfolgender Versuch.

Versuch 41.

Katze von 2200 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit $2\frac{1}{2}$ cc.
Ricinmenge nicht bestimmt.
Lebensdauer 28 Stunden.
Erscheinungen in vita: hochgradige Schwäche, die selbst das Stehen unmöglich macht.
Section. Applicationsstelle normal, kaum aufzufinden.
Der ganze Darm ist stark pathologisch, besonders in seinen rectalen Theilen, die blutig verfärbt erscheinen. Auch an den übrigen Theilen des Darms ist fast durchweg eine starke Hyperämie, ferner Schwellung der Plaques zu constatiren. Die Darmwand ist stark geschwellt, ödematös. Die Magenschleimhaut zeigt Hyperämie, an einzelnen Stellen Hämorrhagieen von etwa Linsengrösse und einige offenbar aus diesen Blutungen entstandene Ulcera.
Das Filtrat des Niederschlages durch Essigsäure und Ferrocyankalium erwies sich als völlig frei von Ricin und ganz ungiftig.
Damit ist bewiesen, dass durch Ferrocyankalium in saurer Lösung das Ricin quantitativ gefällt wird und bei bald darauf folgender Zerlegung des Niederschlags in activer Form wiedergewonnen werden kann.

h) Saure Extraction.

10 g enthülster Sem. Ricini werden mit etwa 200 cc Wasser, dem 0,5 cc Essigsäure hinzugefügt worden ist, zu einer Emulsion verrieben und diese filtrirt. Durch Zusatz von Ferrocyankalium zum Filtrat entsteht ein Niederschlag, der durch Filtration von der

Flüssigkeit getrennt und gewaschen wird. Der mit Soda gelöste, fast neutrale Niederschlag wird zu den folgenden Thierversuchen benutzt.

Versuch 42.

Katze von 2360 g Gewicht.
Application subcutan.
Ricinmenge pro Kilo 6,8 mg.
Lebensdauer 10 Stunden.
Erscheinungen in vita: Mattigkeit, aber kein Durchfall.
Section. Injectionsstelle normal. Hochgradige hämorrhagische Entzündung des ganzen Darms.

Versuch 43.

Kater von 2480 g Gewicht.
Application intravenös.
Giftmenge pro Kilo 2,4 mg.
Lebensdauer 12 Stunden.
Keine auffallenden Krankheitserscheinungen.
Section. Darmentzündung.

Versuch 44.

Katze von 3550 g Gewicht.
Application intravenös.
Giftmenge pro Kilo 0,8 mg.
Lebensdauer 18 Stunden.
Section. Darmentzündung.
Diese Versuche zeigen, dass das Ricin auch bei saurer Extraction mit in Lösung geht.

i) Alkalische Extraction.

Versuch 45.

Eine Emulsion aus 20 g Ricinussamen mit etwa 200 g Wasser, dem 0,5 cc officineller Natronlauge zugesetzt worden ist, wird filtrirt; es geht aber nur ein geringer Theil der Flüssigkeit durch das Filter. Das Filtrat wird mit Essigsäure angesäuert, wodurch eine voluminöse Fällung entsteht. Der durch die nun vorgenommene Filtration entstehende Filterrückstand wird mit etwas kohlensaurem Natron aufgenommen und einer Katze von 1600 g Gewicht intravenös injicirt. Das Thier stirbt nach 16 Stunden.
Section. Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms.
Wenn auch durch diesen Versuch bewiesen wird, dass bei alkalischer Extraction das Gift gleichfalls mit in Lösung geht, allerdings neben sehr vielen anderen Eiweissstoffen, so wurden trotzdem keine weiteren Versuche mit den Producten dieser Extraction vorgenommen, weil die Gewinnung des Ricins nach dieser Methode

wegen der Schwierigkeit des Filtrirens und der Abtrennung anderer Eiweissstoffe eine sehr unbequeme ist.

k) Extraction mit 10%iger NaCl-Lösung.

20 g zerriebener Sem. Ricini werden mit einer wenigstens zehnmal so grossen Menge 10%iger NaCl-Lösung eine Nacht digerirt und dann mit neuen Mengen derselben Lösung auf dem Filter bis zur Erschöpfung extrahirt. Zum Filtrat wird in sehr geringen Mengen verdünnte Essigsäure zugesetzt, die eine voluminöse Fällung hervorruft. Die ganze Masse wird filtrirt. Der Filterrückstand (Nr. I) wird mit kohlensaurem Natron aufgenommen und auf seine physiologische Wirkung hin untersucht (Versuche 46—48). Das Filtrat wird von Neuem mit Essigsäure und dann mit Ferrocyankalium versetzt. Die dadurch entstehende, weniger voluminöse Fällung wird von der Flüssigkeit abfiltrirt. Auch dieser Filterrückstand (Nr. II) erweist sich noch als giftig (Versuch 49).

Versuch 46.

Katze von 1850 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit = 1 cc, dargestellt durch Lösen eines Theiles des Filterrückstandes Nr. I.
Ricinmenge pro Kilo 15 mg.
Lebensdauer 30 Stunden.
Erscheinungen in vita Schwäche, Somnolenz, Appetitmangel; keine Diarrhöe.
Section. Injectionsstelle normal. Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms, Hyperämie des Magens.

Versuch 47.

Katze von 2550 g Gewicht.
Application intravenös.
Menge der Injection = 2 cc derselben Flüssigkeit.
Ricinmenge pro Kilo 21 mg.
Lebensdauer 12 Stunden.
Erscheinungen in vita Schwäche, kein Durchfall.
Section. Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms.

Versuch 48.

Katze von 1360 g Gewicht.
Application intravenös.
Menge der Injection 7,1 cc derselben Flüssigkeit.
Ricinmenge pro Kilo 47 mg.
Lebensdauer 12 Stunden.
Erscheinungen in vita: wie vorhin.
Section. Dunkelblaurothe Verfärbung des Dünndarms, leichte Hyperämie des Magens und Dickdarms.

Versuch 49.

Zwei Katzen von 1570 g und von 1700 g Gewicht wird der zweite Filterrückstand nach vorhergehender Lösung in Sodasolution in die Vene injicirt. Da beide nach einigen Stunden sterben und bei der Autopsie sich die für die Ricinusvergiftung charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen im Darm finden, so ist damit bewiesen, dass durch blosse, wenn auch scheinbar vorsichtige Fällung mit Essigsäure nicht alles Gift niedergeschlagen wird, resp. dass wenigstens das vollständige Ausfällen desselben sehr schwer ist.

Das Filtrat des zweiten Niederschlages enthielt überhaupt keine Eiweisskörper mehr und daher selbstredend auch kein Ricin. Will man die Fällung vereinfachen, so kann man natürlich gleich mit Essigsäure und Ferrocyankalium fällen.

l) Extraction mit Alkohol.

Versuch 50.

20 g enthülster Sem. Ricini commun. werden in der Reibschale mit absolutem Alkohol verrieben und mit einer grösseren Menge absoluten Alkohols in einen Kolben gespült. Die sich beim Stehen bildende obere klare Schicht wird mehrmals abgegossen, der Alkohol erneuert und schliesslich wird die Masse mittelst Alkohol auf ein Filter gebracht. Der Filterrückstand wird für mehrere Stunden in einen Trockenschrank gebracht, dessen Temperatur ca. 30° C. beträgt, um den Alkohol vollends abdunsten zu lassen. Der so getrocknete fettfreie Filterrückstand wird mit Wasser verrieben und filtrirt. Das Filtrat, dessen Gesammtmenge 50 cc beträgt, wird zum Theil zu folgendem Thierversuche benutzt.

Katze von 1200 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 10 cc.
Ricinmenge pro Kilo ca. 3 mg.
Lebensdauer 12 Stunden.
Symptome in vita die gewöhnlichen, kein Durchfall.
Section. Injectionsstelle unverändert. Zahlreiche Ulcerationen der Magenschleimhaut. Pylorus frei. Hyperämie besonders des oberen Dünndarms; hier auch einige Hämorrhagieen. Rectum ebenfalls hyperämisch.

Dieser Versuch zeigt, dass durch mehrmaliges Extrahiren mit relativ grossen Dosen Alkohol das Ricin den zerriebenen Ricinussamen nicht ganz oder gar nicht entzogen werden kann. Jedenfalls ist der ausgezogene Brei noch sehr giftig.

Um zu constatiren, ob in den alkoholischen Auszug etwas Ricin übergeht, extrahirte ich 5 g pulverisirten ölfreien Ricinuspresskuchen mehrmals mit viel Alkohol und verdunstete den alkoholischen Auszug bei niederer Temperatur. Der sehr unbedeutende, in Wasser gelöste und filtrirte Verdunstungsrückstand wirkte nicht giftig und auf Blut

nicht coagulirend ein, war also von Ricin frei. Unser Gift geht also nicht in Alkohol über.

Dieselbe Extractionsmethode musste naturgemäss auch mit Aether versucht werden.

m) Extraction mit Aether.

Versuch 51.

20 g Sem. Ricini. Die Darstellung des Präparates ist in der des vorigen Versuches vollkommen analog, d. h. es wird das Pulver der mit Aether erschöpften Samen auf Ricin verarbeitet. Der Aetherauszug wird verdünnt; der Rückstand erweist sich als ricinfrei. Das Filtrat wird zum grössten Theile einem Kaninchen per os gegeben.

Kaninchen von 1350 g Gewicht.

Application per os mittelst der Schlundsonde.

Menge der Injectionsflüssigkeit 35 cc.

Giftmenge pro Kilo ca. 14 mg.

Lebensdauer 32 Stunden.

Erscheinungen in vita heftige Durchfälle.

Section. Linsengrosse Hämorrhagieen im Magen. Hyperämie und einige Ecchymosen im Dünndarm. Intensive Entzündung des Dickdarms, blutrothe Verfärbung der Schleimhaut desselben. Coecum normal.

Alkohol und Aether extrahiren diesen Versuchen zufolge die giftige Substanz selbst bei mehrtägiger Einwirkung nicht und zerstören sie ebensowenig. Dass durch monatelange Einwirkung von Alkohol und Aether das Ricin unlöslich und unwirksam wird, soll damit keineswegs bestritten werden.

Dass in Versuch 50 heftige Durchfälle eintraten, im Versuch 51 aber nicht, dürfte wohl so zu erklären sein, dass beim letzteren der Tod zu schnell eintrat, ehe es noch zur Entstehung der Diarrhöe hatte kommen können.

Es kann sich nach dem Obigen hier absolut nicht um einen der Crotonolsäure ähnlichen Körper handeln, denn dieser hätte sich vollständig mit Alkohol oder Aether extrahiren lassen müssen.

n) Glycerin-Extraction.

Versuch 52.

5 g Sem. Ricini werden mit Alkohol-Aether entfettet und dann mit 30 g Glycerin innig in der Reibschale verrieben. Das Gemisch wird durch Leinwand gepresst und die so erhaltene trübe Flüssigkeit durch ein Saugfilter filtrirt. Die so geklärte Lösung wird mit Alkohol im Ueberschuss und etwas Aether versetzt, wodurch ein flockiger Niederschlag entsteht, der auf einem Filter gesammelt und mit Alkohol-Aether ausgewaschen wird. Nach dem Trocknen unter der Luftpumpe wird der Filterrückstand in Wasser gelöst, filtrirt und der 4. Theil des Filtrats einer Katze subcutan injicirt, die unter schweren Darmerscheinungen nach 36 Stunden stirbt.

Aus diesem Versuche ergibt sich die interessante Thatsache, dass das Ricin sich auch in Glycerin löst und aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt wird. Oben hatten wir gesehen, dass Alkohol-Aether den Stoff nicht löst, hier sehen wir, dass der Stoff dem entsprechend durch Alkohol-Aether niedergeschlagen wird, und zwar in wirksamer Form. Ob übrigens beim langen Stehen unter Alkohol-Aether der Ricinniederschlag in Wasser löslich wird, wie dies bei vielen Fermenten der Fall ist, habe ich, wie schon erwähnt, nicht untersucht.

o) Fällung durch Magnesium- und Natriumsulfat.

Alte Sem. Ricini werden mit 10%iger NaCl-Lösung extrahirt, das Filtrat in einen Raum, dessen Temperatur ca. 30° C. ist, zuerst mit Magnesiumsulfat übersättigt und dann in die Kälte gebracht, wo sich nach mehrstündigem Stehen in der Flüssigkeit neben grossen, leicht zu entfernenden Magnesiumsulfatkrystallen ein Niederschlag absetzt, der von der Flüssigkeit abfiltrirt und mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung gewaschen wird.

Dieser Niederschlag wird auf den Dialysator gebracht und zu unten angegebenen Versuchen benutzt. Zum Filtrat dagegen wird nun Natriumsulfat, gleichfalls bis zur Uebersättigung, hinzugefügt. Die dadurch entstehende zweite Fällung wird ebenfalls abfiltrirt, gewaschen und zu Thierversuchen benutzt, nachdem sie durch mehrtägige Dialyse von den Salzen befreit worden ist. Im zweiten Filtrat entsteht durch Essigsäure und Ferrocyankalium keine Eiweissfällung mehr; es war also kein Ricin mehr vorhanden.

Versuche mit dem Magnesiumsulfatniederschlag.

Ein Theil des Magnesiumniederschlags wird so lange der Dialyse unterworfen, bis dieselbe insofern ein befriedigendes Resultat ergibt, als bei der chemischen Analyse der Dialysenrückstand sich als möglichst aschefrei erweist.

Bei noch 2 Tage länger dauernder Dialyse eines Theiles des Dialysenrückstandes geht ein Theil des Ricins unter Bildung von Fäulnisspepton durch die Membran, und das Dialysat gibt jetzt starke Biuretreaction, welche es vorher nicht gegeben hatte.

Dass ich relativ viele Versuche (Nr. 53—61) mit dem Magnesiumsulfatniederschlage angestellt habe, findet seine Erklärung in dem Bestreben, die minimalste letale Dosis für das Ricin wenigstens bei intravenöser Einverleibung zu bestimmen. Wie weit mir diese Bestimmung gelungen ist, zeigen eben diese Versuche.

Versuch 53.

Katze von 2350 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 41 mg.
Lebensdauer 3½ Stunde.

Erscheinungen in vita. Die gewöhnlichen Schwächeerscheinungen. Kein Durchfall.
Section. Hochgradige hämorrhagische Gastro-Enteritis.

Versuch 54.

Kater von 2400 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 20 mg.
Lebensdauer 10 Stunden.
Erscheinungen in vita. Hochgradige Schwäche. Kein Durchfall.
Section. Starke Gastro-Enteritis wie bei Versuch 53.

Versuch 55.

Katze von 2450 g Gewicht.
Application intravenös.
Lebensdauer 12 Stunden.
Ricinmenge pro Kilo 10 mg.
Symptome in vita wie oben.
Sectionsbefund „ „

Versuch 56.

Katze von 2200 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 4,1 mg.
Lebensdauer 8 Stunden.
Erscheinungen in vita wie oben, nur etwas schwächer.
Sectionsbefund „ „ „ „ „

Versuch 57.

Katze von 3300 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 1,7 mg.
Lebensdauer 15 Stunden.
Erscheinungen in vita wie oben.
Sectionsbefund „ „

Versuch 58.

Katze von 2700 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 0,4 mg.
Lebensdauer 18 Stunden.
Erscheinungen in vita wie im vorigen Versuche.
Sectionsbefund „ „ „ „

Versuch 59.

Katze von 1750 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo 0,3 mg.
Lebensdauer 20 Stunden.
Erscheinungen in vita wie in Versuch 56.
Sectionsbefund. Nur der Dünndarm deutlich pathologisch verändert im Sinne von Versuch 56.

Versuch 60.

Katze von 2000 g Gewicht.
Application intravenös.
Ricinmenge pro Kilo **0,1 mg.**
Lebensdauer 36 Stunden.
Erscheinungen in vita. Nichts Besonderes.
Section. Im Dünndarm capilläre Blutaustritte und starke Gefässfüllung der Schleimhaut.

Versuch 61.

Kaninchen von 1340 g Gewicht.
Application per os.
Giftmenge pro Kilo 77 mg.
Lebensdauer 28 Stunden.
Section. Heftige Darmentzündung, welche ein mehrere Meter langes Dünndarmstück betrifft.

Da bei so geringen Dosen wie 0,3 und 0,1 mg pro Kilo Thier kaum eine Abnahme in der Intensität der Darmerscheinungen zu constatiren war, so liess ich meine Versuche zur Bestimmung der kleinsten tödtlichen Dosis fallen, halte mich aber für berechtigt, aus meinen Versuchen zu schliessen, dass die kleinste tödtliche Dosis unseres Fermentes vom Blute aus eine so niedrige ist, dass das Ricin in dieser Beziehung mit den stärksten Giften concurriren kann. Ich komme auf diesen Punkt weiter unten nochmals zurück.

Versuche mit dem Natriumsulfatniederschlage.

Versuch 62.

Der durch überschüssiges Natriumsulfat hervorgerufene zweite Niederschlag (siehe S. 78) wird auf den Dialysator gebracht. Nach mehrtägiger Dialyse erweist er sich bei intravenöser Injection eines Theiles als nur wenig giftig, da das betreffende Versuchsthier am Leben bleibt, wenn auch einige Krankheitssymptome, wie vorübergehender Appetitmangel etc., vorhanden sind. Dass er nicht ganz ungiftig war, liess sich durch Versuche mit Blut leicht feststellen. Bei Zusatz zum Blut tritt nämlich die uns bekannte Zusammenballung der rothen Blutkörperchen ein.

2. Versuche mit frischen Ricinussamen.

Die zu den bisherigen Versuchen verwendeten Samen waren über 30 Jahre alt. Im Gegensatz dazu wurden jetzt auch frische Samen verwendet, und zwar als Presskuchen, als Emulsion aus intacten Samen und als angekeimte Samen.

a) Versuche mit Presskuchenpräparaten der frischen Samen.

Es wäre eine Wiederholung, wenn ich die zahlreichen Versuche mit den aus verschiedenen Ricinuspresskuchen italienischer und russischer Fabriken dargestellten Präparaten ausführlicher wiedergeben wollte, weil Alles, was in Bezug auf die aus den alten Samen hergestellten gesagt ist, vollkommene Geltung auch für die ersteren hat, nur dass die Ausbeute bei sehr verschiedenen Presskuchen eine verschiedene ist.

So ist es z. B. von gewissem Einfluss auf die Ausbeute an Ricin, ob der Kuchen verschimmelt ist oder nicht. Im Gegensatz zu der S. 69 entwickelten Ansicht, dass das Verschimmeln die Giftigkeit des Presskuchens erst bedinge, muss ich behaupten, dass die Ausbeute an Ricin durch das Verschimmeln eher vermindert wird als vermehrt.

Weiter ist es nicht gleichgültig, ob der Presskuchen alt ist oder nicht. Beim langen Liegen der gut ausgepressten Kuchen in trockener Umgebung werden die sämmtlichen Eiweisssubstanzen der Samen so steinhart, dass sie auch beim sorgfältigen Verreiben mit Wasser oder Salzlösungen nur unvollkommen und schlecht sich aus dem hornartigen Zustande wieder in den gelösten überführen lassen.

Der Druck, bei welchem das Auspressen stattfand, war ohne Einfluss auf die Giftigkeit des Kuchens.

Versuch 63.

Katze von 2800 g Gewicht.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 4 cc.
Ricinmenge pro Kilo 50 mg.
Lebensdauer eine Nacht.
Symptome in vita. Mattigkeit, kein Durchfall.
Section. Blutige Anschoppung fast des ganzen Darmcanals, namentlich aber des Dünndarms, dessen Inhalt aus Blut und abgestossenen Epithelfetzen besteht.

Das Ricin zu diesem Versuche war aus einem bei kalter Pressung und mässigem Drucke gewonnenen Presskuchen durch Extraction mit sehr verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Salzsäure gewonnen worden. Dasselbe diente auch noch zu

Versuch 64.

Katze von 2100 g Gewicht.
Application in die Fussvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 2 cc.
Ricinmenge pro Kilo 35 mg.
Lebensdauer 27 Stunden.
Symptome in vita. Keine auffallenden.
Section. Mässige Darmhyperämie, besonders im untersten Drittel des Dünndarms.

Versuch 65.

20 g von einem Ricinuspresskuchen aus Moskau, welcher bei dem enormen Drucke von 300 Atmosphären gewonnen worden war, werden pulverisirt und mit destillirtem Wasser bei 38—40° C. 6 Stunden lang macerirt. Der aus der filtrirten Colatur durch Essigsäure und Ferrocyankalium gewonnene Niederschlag wird mit Wasser auf dem Filter gewaschen und dann in sodahaltigem Wasser gelöst.

Katze von 3100 g Gewicht.
Application in eine Fussvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo 8 mg.
Lebensdauer 4 Stunden.
Symptome in vita. Geringer Blutabgang aus dem Anus in der letzten Stunde.
Section. Starke Blutüberfüllung der Submucosa des Darmcanals, welche vom Pylorus fast ununterbrochen bis zum Anus reicht. Die Mucosa ist stellenweise noch blass, stellenweise aber ebenfalls blutüberfüllt, geschwellt, ja in Ablösung begriffen; so z. B. im Mastdarm. Alle anderen Organe nicht wesentlich verändert. Blut in den grossen Venen nicht geronnen.

Versuch 66.

Das Ricin des vorigen Versuches wurde in verdünntem Zustande auch noch zu dem nachstehenden benutzt.

Hund von 9600 g Gewicht.
Application in die Metatarsalvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,1 mg.**
Lebensdauer eine Nacht.
Symptome in vita. Nichts Besonderes, namentlich kein Durchfall.
Section. In beiden Pleurahöhlen etwa je 30 cc hellgelbes Serum, welches an der Luft gerinnt. — Lunge nicht ödematös, blutreich. — Im Herzbeutel nur wenig Serum. Blut der Vorhöfe und beider Hohlvenen dickflüssig, gerinnt aber selbst bei 12stündigem Stehen an der Luft nicht.

Darm schon von aussen deutlich geröthet, von innen namentlich im Duodenum und Mastdarm blutroth verfärbt durck stärkste Gefässfüllung. Darmschleim enthält an diesen Stellen etwas ergossenes Blut beigemischt.

Diese Versuche zeigen, dass selbst ein Pressen bei ungeheurem Atmosphärendruck die Giftigkeit des Ricins nicht beeinträchtigt. Es ist bekannt, dass die ungeformten Fermente durch hohen Druck nicht beeinflusst werden, während die Wirksamkeit der geformten dabei abnimmt.

Versuch 67.

Dasselbe Ricinpräparat wurde auch zu Versuchen per os verwandt.

Katze von 2700 g Gewicht.
Application in den Magen per Schlundsonde.
Menge der Injectionsflüssigkeit 20 cc.
Ricinmenge pro Kilo 10 mg.
Lebensdauer 14 Stunden.
Symptome in vita. Schon von der 3. Stunde ab Nausea, Erbrechen. Stuhl nur einmal in allerdings reichlicher Menge entleert.
Section. Magen normal; Darmschleimhaut überall gleichmässig geröthet, scheinbar noch ohne Hämorrhagieen und Ulcerationen. Im Pleuralraum beiderseits etwa je 15 cc hellgelbes klares Serum, welches an der Luft gerinnt.

Versuch 68.

Dasselbe Präparat.
Katze von 2500 g Gewicht.
Application in den Magen per Schlundsonde.
Menge der Injectionsflüssigkeit 20 cc.
Ricinmenge pro Kilo 5 mg.
Symptome in vita. Schwäche, Appetitlosigkeit, nach 3 Tagen für immer schwindend.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass per os eine etwa hundertmal grössere Menge des Giftes nötig ist, um den Tod herbeizuführen, als bei Injection ins Blut[1]).

Bei Verfütterung der 50fachen Menge der vom Blute aus tödtlichen Dose trat in Versuch 68 noch Erholung ein. Dass der Unterschied der tödtlichen Dose bei verschiedener Application ein so gewaltiger ist, erklärt sich zum Theil daraus, dass die Resorption des Giftes vom Magendarmcanal aus für das colloide Ricin naturgemäss eine langsame ist, zum Theil aber auch aus einer im Darmcanal vor sich gehenden Entgiftung des Ricins, über welche uns die folgenden 3 Versuche einigen Aufschluss geben.

Versuch 69.

27 mg des obigen Ricins werden mit 1 cc eines sehr activen Pancreasauszuges bei schwach alkalischer Reaction und einer Temperatur von 40° für 18 Stunden in den Brüteofen gesetzt. Nach

[1]) Eine nicht unbeträchtliche Zahl derartiger Versuche, welche ich ebenfalls angestellt habe, kann ich deshalb nicht anführen, weil die Thiere sofort erbrachen und dadurch einen unberechenbaren Theil des Giftes wieder entleerten.

dieser Zeit wird das klar gebliebene Gemisch einem Lapinkaninchen von 2200 g in die Jugularvene injicirt. Nach 6 Stunden wird das Thier matt und in der 9. Stunde stirbt es. Durchfall ist nicht eingetreten. Die Section ergibt durchaus keine Veränderungen, also auch nicht im Darmcanal.

Versuch 70.

5 mg des obigen Ricins werden mit 1 cc desselben Pancreasauszugs ganz wie im vorigen Versuche behandelt und dann einer Katze von 2200 g von der Jugularvene aus ins Blut gespritzt. Das Thier stirbt nicht, ja zeigt kaum eine vorübergehende Appetitsverminderung.

Versuch 71.

27 mg des obigen Ricins werden mit 1 cc Wasser bei schwach alkalischer Reaction 24 Stunden lang auf 42° C. erhitzt und dann 1 mg davon einem Meerschwein von 430 g subcutan injicirt. Das Thier stirbt über Nacht. Die Section ergibt starke Röthung vieler Dünndarmschlingen.

Aus diesen 3 Versuchen ergibt sich, dass einfaches Erhitzen des Ricins in wässeriger Lösung selbst bei 42° C. und 24stündiger Dauer die Giftigkeit nicht wesentlich herabsetzt, dass dagegen Erwärmen mit Pancreasauszug die Wirkung stark abschwächt, ja aufhebt. In Versuch 69 würden wir ohne Zusatz von Pancreas eine hochgradige Veränderung des gesammten Magendarmcanals bekommen haben, während wir in Wirklichkeit einen ganz negativen Befund zu verzeichnen hatten.

Da vermuthlich das Pepsin des Magens auf das Ricin in demselben Sinne einwirkt wie das Trypsin des Pancreas, nämlich eiweissverdauend, d. h. unwirksames Ricinpepton bildend, so können wir uns nicht wundern, dass bei der Vergiftung vom Magen aus die Ricinmenge bei Katzen hundertmal grösser sein muss, als bei der Vergiftung vom Blute aus. Bei Kaninchen und anderen Pflanzenfressern wird der Unterschied der langsameren Resorption und der intestinalen Gährungen wegen wohl noch grösser sein, ja wir müssen uns wundern, dass bei diesen Thieren überhaupt das Ferment noch die charakteristische Vergiftung verursacht. Man ersieht aus der Wirksamkeit auch bei diesen Thieren, dass die Umwandlung in Ricinpepton, Leucin etc. doch nur eine sehr langsame ist, wie auch in Versuch 69 eine 18stündige Einwirkung des Trypsins das Ricin noch nicht völlig hatte vernichten können. Das Ricin gehört also zu denjenigen Eiweisskörpern, welche durch die Verdauungsfermente nur langsam angegriffen werden.

Da bei den meisten Versuchen von Allgemeinerscheinungen so gut wie nichts zu beobachten war, so erschien es wünschenswerth, einmal den Blutdruck und Puls genauer zu beobachten. Dies geschah in

Versuch 72.

20 g eines als giftig nachgewiesenen Presskuchens werden gemahlen und mit KOH-haltigem Wasser verrieben. Das Filtrat der Colatur wird mit ClH neutralisirt und der sich dabei bildende voluminöse Niederschlag gewaschen und in stark verdünnter Sodalösung gelöst.

Nun werden bei einer Katze von 2720 g Gewicht auf der rechten Seite die Vena jugularis comm. und die Art. Carotis blossgelegt. In die erstere wird zum Zweck der Injection eine verschliessbare Canüle eingeführt; die letztere wird mit dem Kymographion in Verbindung gebracht. Während der ersten Minuten werden der normale Blutdruck, die Puls- und Respirationsfrequenz gemessen. Dann wird in kleinen Portionen das Gift vorsichtig in die Vene gespritzt. Die Injectionsflüssigkeit enthält im Cubikcentimeter 3,87 mg Ricin.

Tabelle VII.

Injection von	Zeit	Puls pro Min.	Blutdruck im Durchschnitt	Respiration pro Min.
	12 h. 7 m.	172	170	20
	— 9 m.	180	180	19
	— 11 m.	200	170	21
	— 13 m.	192	170	20
0,5 cc	— 14 m.	180	166	23
	— 16 m.	220	160	24
	— 18 m.	192	160	22
	— 19 m.	240	174	26
1,4 cc	— 22 m.	300	170	32
	— 26 m.	164	164	30
1,4 cc	— 29 m.	200	164	30
	— 32 m.	162	160	30
1,4 cc	— 34 m.	226	180	36
	— 37 m.	184	160	28
	— 41 m.	160	170	36
	— 44 m.	172	174	36
	— 50 m.	Das Thier wird losgebunden.		

1 h. Thier läuft umher, ist nur matt und athmet etwas angestrengt.

3 h. Thier liegt ruhig. Kein Durchfall. Dyspnoë gering.

10 h. Unbeobachtet erfolgt der Tod.

Section. Dickdarm normal. Hochgradige Entzündung des Dünndarms, dessen Schleimhaut stark verdickt und dunkelblauroth verfärbt ist. Pylorusgegend frei. Der Magen schwach hyperämisch. Die anderen Organe normal.

Aus der vorstehenden Tabelle ist ersichtlich, dass der Blutdruck vom Ricin auch in der sehr grossen Dosis von 18 mg in keiner Weise sofort beeinflusst wird. Dass er, wenn das Thier moribund wird, sinkt, ist wohl selbstverständlich, doch von mir nicht weiter untersucht. Auch Pulsveränderungen treten nicht sofort auf. Dyspnoë ist bald da, aber keineswegs bedeutend.

Fassen wir alle Ergebnisse, welche mit Presskuchen gewonnen wurden, zusammen, so können wir sagen, dass das aus frischen Presskuchen gewonnene Ricin, falls die Kuchen nicht verschimmelt[1]) oder zu hart geworden waren, sich als sehr giftig erwies und hinter dem aus über 30 Jahre alten Samen gewonnenen an Wirksamkeit nicht zurückstand.

b) Versuche mit unausgepressten frischen Samen von Ricinus communis.

Ich werde weiter unten noch von frischen Samen anderer Ricinusspecies und Varietäten sprechen; hier sind zunächst nur frisch geerntete Samen des gewöhnlichen Ricinus communis gemeint. Die Ausbeute an Ricin war bei den frischen Samen recht reichlich und betrug im Durchschnitt bei meinen Versuchen 3,4 % der Trockensubstanz der enthülsten Kerne. Zu den nachstehenden Versuchen wurden die Kerne mit Wasser zu einer Emulsion verrieben, diese colirt, filtrirt und das Filtrat mit Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt. Der Niederschlag wurde sofort auf ein Filter gebracht, ausgewaschen und noch vor dem Blauwerden in Wasser unter Zusatz einiger Körnchen von kohlensaurem Natron gelöst und filtrirt.

Versuch 73.

Pudel von 10350 g Gewicht.
Application in die Metatarsalvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,2 mg.**
Lebensdauer 22 Stunden.

Erscheinungen in vita. Trägheit; kein Durchfall, ja überhaupt keine Kothentleerung. Zuletzt Trachealrasseln.

Section. Darmtractus in toto schon von aussen sehr hyperämisch. Magenschleimhaut sehr cyanotisch, blutreich; auf der Höhe der Falten zahlreiche kleine Ecchymosen. Pylorus blass; dicht dahinter beginnt aber eine gleichmässige schwarzrothe Verfärbung der stark geschwollenen Mucosa, so dass das Duodenum überhaupt an keiner Stelle normal ist. Der dicke Schleimbelag, welcher die Mucosa überzieht, enthält überall etwas ausgetretenes Blut. Nach dem Ileum zu lässt die Schwellung und schwarzrothe Verfärbung allmählig etwas nach, so dass man einzelne normale blasse Schleimhautstellen sieht; auch fehlen hier die Blutaustritte. Im Grossen und Ganzen aber machen doch Jejunum und Dickdarm noch einen entzündeten und das Ileum zum mindesten einen abnorm blutreichen Eindruck. — Die Harnblase ist contrahirt, leer, sowohl von aussen als von innen geröthet. — Die Nieren sind voluminös, blutreich; auf dem Querschnitt Rinde und Marksubstanz gleich dunkel gefärbt.

In der Brusthöhle eine reichliche Menge hellgelbes Serum

---

[1]) Die Proben italienischer Presskuchen, welche Prof. Kobert unter den Händen gehabt hat, waren fast alle verschimmelt, die russischen dagegen nur ausnahmsweise.

beiderseits. Lunge sehr blutreich; aus der Schnittfläche quillt weisser Schaum in reichlicher Menge. Auch in den Bronchien und der Trachea findet sich Schaum. — Herz mit flüssigem Blute beiderseits gefüllt; so auch die grossen Hohlvenen.

Versuch 74.

Hund von 19,4 Kilo Gewicht.
Präparat. Ricin aus frischen Samen.
Application in die Metatarsalvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1,4 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,2 mg.**
Lebensdauer 28 Stunden.

Symptome in vita. In der 6. Stunde Trägheit, aber noch nicht Appetitlosigkeit; in der 12.—20. Stunde blutiger Durchfall und mehrmaliges Erbrechen. In den letzten 4 Stunden besteht solche Schwäche, dass das Thier sich nicht mehr aufrichten kann. Der Tod erfolgt unter Lähmungserscheinungen.

Section. In der Bauchhöhle reichliche Mengen eines blutigen Exsudates. Alle Darmschlingen sehen schon von aussen auffallend dunkel aus. Bei näherer Besichtigung erkennt man, dass überall an den Austrittsstellen der kleinen Venen aus dem Darme ins Mesenterium minimale bis hirsekorngrosse Hämorrhagien unter der Serosa sitzen, so dass deren Anzahl viele Tausende betragen dürfte. Einzelne finden sich auch an anderen Stellen des Mesenteriums und im grossen Netz. Das parietale Peritonäum ist davon frei. — Der aufgeschnittene Darm zeigt vom Pylorus bis zum Anus, namentlich aber im Duodenum und im Dickdarm eine sehr verdickte, roth bis schwarzroth aussehende Mucosa und Submucosa. Den Inhalt des Darmes bildet reichlicher, an vielen Stellen blutrother Schleim. In der Schleimhaut und auf derselben sieht man an vielen Stellen schon makroskopisch Blutaustritte. Die Peyer'schen Plaques sind stark geschwellt und von Blutergüssen durchsetzt, so dass sie auf dem Durchschnitt sowie von oben betrachtet schwarz aussehen. Im Jejunum und Ileum ist der hämorrhagische Process weniger stark ausgesprochen, so dass einzelne Stellen ganz frei sind. Ebenso ist der theilweise mit Speisen gefüllte Magen fast normal. Der Dickdarm enthält sehr viel Blut und Schleim sowie noch einige Kothreste. — Alle mesenterialen und peritonäalen Lymphdrüsen blutig infiltrirt, auf dem Durchschnitt schwarzroth. — Nieren sehr blutreich; zwischen Rinde und Mark kein Unterschied in der Färbung. — Milz sehr geschwollen, blauroth, von Blutungen unter die Kapsel und ins Gewebe durchsetzt.

Lungen zeigen beginnendes Oedem. In den Luftwegen etwas weisser Schaum. — Herz beiderseits mit noch flüssigem Blut gefüllt. Unter dem Pericard, dem Verlaufe der Coronarvene folgend, im umgebenden Fettgewebe nach Hunderten zählende, bis hirsekorngrosse Hämorrhagien. Ebensolche finden sich auch in dem Fett, welches die Vorhöfe und die Ursprungsstellen der grossen Gefässe bedeckt.

Versuch 75.

Hund von 14 Kilo Gewicht.
Präparat. Ricin aus frischen Samen.
Application in eine Fussvene.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,07 mg.**
Lebensdauer 18 Stunden.
Symptome in vita. Schwäche; Tod unter Trachealrasseln.

Section. Magen normal. Darm im Jejunum und Ileum kaum verändert. Im Duodenum in der Schleimhaut sowie unter der Serosa zahlreiche kleine Blutaustritte, an letzter Stelle baumförmig verzweigt, den kleinen, gefüllten Gefässen aufsitzend. Aehnliche nur noch stärkere Veränderungen finden sich am Dickdarm innen und aussen bis zum Anus hinab. — Im Pancreas unter dem Ueberzug und in der Substanz mehrere bis erbsengrosse Hämorrhagien. — Nieren nicht hyperämisch. Blase von innen und aussen stark geröthet; Harn hellgelb, etwas eiweisshaltig. — In der Peritonäalhöhle kein Erguss.

In der Brusthöhle beiderseits geringe Mengen gelbröthliche Flüssigkeit, welche an der Luft gerinnt. — Lungen sehr blutreich, etwas ödematös. Trachea und Bronchien mit röthlichem Schaum gefüllt. — Herzbeutel ohne Erguss. Herz ohne Veränderungen, mit theils flüssigem, theils geronnenem Blute beiderseits reichlich gefüllt.

Versuch 76.

Hündin von 28,2 Kilo Gewicht.
Präparat. Ricin aus frischen Samen.
Application in eine Hautvene der hinteren Extremität.
Menge der Injectionsflüssigkeit 0,5 cc.
Ricinmenge pro Kilo **0,003 mg.**
Lebensdauer 14 Stunden.
Symptome in vita. Schlafsucht; einmaliges Erbrechen; Abgang blutiger Flüssigkeit aus der Geschlechtsöffnung; zuletzt Lungenödem.

Section. In der Haut des Bauches, namentlich nach der Vulva zu zahlreiche linsengrosse und grössere frische Blutaustritte.

Darmcanal schon von aussen auffallend dunkel und blutreich. Magenschleimhaut zeigt nur an einzelnen Stellen auf der Höhe der Falten kleine Blutaustritte. Darm am stärksten im Rectaltheile verändert. Hier ist die Schleimhaut auffallend dunkel, succulent, an vielen Stellen von Blutergüssen durchsetzt, welche theils minimal sind, theils bis 40 mm im Durchmesser haben und dem Verlaufe der Gefässe folgen. An manchen Stellen sieht man an einem venösen Gefässbäumchen Dutzende kleiner punktförmiger Hämorrhagien wie Früchte an einem Baume ansitzen. In den höheren Theilen des Dickdarms sind die Blutungen etwas weniger stark, und oberhalb der Ileocöcalklappe hören sie fast ganz auf. Nur die Plaques sind ausnahmslos hämorrhagisch geschwellt. Während das Jejunum ohne Veränderungen, ja geradezu blass ist, sticht das Duodenum

durch seine schwarzrothe Farbe und seine sehr starke Schwellung davon sehr auffallend ab. Seine Schleimhaut ist zum Theil fetzig abgelöst oder lässt sich wenigstens bei der leisesten Berührung in Fetzen abstreifen und zeigt einen von Blutungen schwarz gefärbten Untergrund. — Mesenterium und Omentum majus blutreich, aber frei von Hämorrhagien. In der Bauchhöhle kein Erguss. — Harnblasenschleimhaut von kleinen Blutungen durchsetzt. Harn sehr bluthaltig.

In der Pleurahöhle beiderseits je etwa 100 cc hellgelbe, leicht gerinnende Flüssigkeit. — Lungen sehr blutreich, voluminös, durchweg ödematös. Herz normal, beiderseits halbgeronnenes, theerartiges Blut enthaltend, namentlich rechts.

Diese Versuche zeigen, dass das Ricin der frischen Samen an Wirksamkeit das der alten wenn möglich sogar übertrifft. Jedenfalls fällt der Einwand, dass das Ricin sich eventuell erst beim langen Liegen der Samen durch eine Art Gährung oder Fäulniss bilde, weg. Sehr auffallend ist bei diesen Versuchen sowie bei den Vergiftungsbildern der früheren Versuche, dass die Intensität der Vergiftungserscheinungen der Menge des Giftes keineswegs direct proportional ist, sondern von Factoren abhängt, welche uns zur Zeit noch nicht genügend bekannt sind. Bekanntlich gilt dieser Satz auch für andere Fermentvergiftungen. Auch eine eingehendere Vergleichung der oben angeführten Fälle von Ricinvergiftung von Menschen unter einander zeigt, dass die Intensität der Erscheinungen durchaus nicht der Menge des Giftes proportional war.

Vergleichen wir die Symptome der Vergiftung von Menschen mit denen, welche wir bei den Thieren beobachten konnten, so ist das auffallendste die Enteritis, deren Sitz an den verschiedensten Theilen des Darmcanals sein kann. Bei der Einführung unter die Haut oder ins Blut tritt natürlich die Betheiligung des Magens sehr zurück, während sie bei Einführung per os die schwersten Erscheinungen veranlassen kann.

Vom Dünndarm ist das oberste und unterste Ende, vom Dickdarm namentlich der Mastdarm betheiligt. Der Process in der Schleimhaut erinnert an die rothe Ruhr. Diarrhöe braucht bei fulminant verlaufenden Fällen nicht aufzutreten, wie wir dies ja auch von der Cholera wissen.

Die alte Anschauung, dass das Ricinusgift local reizend wirke, ist, wie die Subcutaninjectionen zeigen, ganz falsch, da bei diesen durch Sorgfalt Entzündungserscheinungen sich leicht vermeiden liessen. Die localen Reizerscheinungen im Darm erklären sich aus der Blutwirkung.

Die multiplen kleinen Blutergüsse, welche bei den Thierversuchen so oft beobachtet wurden, erklären sich aus Bildung von Ricinfibringerinnseln in den kleinen Gefässen. Auch die Veränderungen in der Darmschleimhaut können, wie schon gesagt, zum mindesten so gedeutet werden.

Was die zur Herbeiführung des Todes nöthige Dose anlangt, so haben wir schon oben (S. 133) gesehen, dass die hundertfache Menge der vom Blute aus wirksamen Dose per os ebenso wirkt. In unserem

letzten Versuche (Nr. 76) betrug die tödtliche Menge pro Kilo Hund 0,03 mg; für einen Menschen von 60 Kilo würde danach die per os tödtlich wirkende Menge

$$60 \times 100 \times 0{,}03 \text{ mg} = \mathbf{0{,}18 \text{ g Ricin}}$$

betragen, was auf Samen umgerechnet etwa 6 g Semen Ricini betragen würde. Dies dürfte den wirklichen Verhältnissen ziemlich genau entsprechen. Für schalenfreien Presskuchen würde danach 3 g die letale Dose für einen Erwachsenen sein.

Bedenkt man, dass im obigen Versuche das Thier vermuthlich nach einer halb so grossen Dose gestorben wäre, wenn auch ohne so hochgradige pathologisch-anatomische Veränderungen, so stellt sich die letale Dose für den Menschen noch weit niedriger.

c) Versuche mit angekeimten Samen.

Wir haben in der Einleitung gesehen, dass die Ansichten der Autoren über die Giftigkeit des Keimlings auseinander gehen. Der Herausgeber hat zur Entscheidung dieser Frage nur einen Versuch gemacht, möchte diesen jedoch nicht unerwähnt lassen.

Versuch 77.

5 frische Samen von Ricinus communis werden in einer Keimschale zum Auskeimen gebracht. Am 15. Tage, nachdem die Embryonen 30—35 mm lang geworden sind und bereits seitliche Triebe angesetzt haben, werden die Keimlinge für sich und die Reste der Samen (Kotyledonen) ebenfalls für sich auf Ricin verarbeitet. Zu diesem Behufe werden die betreffenden Theile mit Kochsalzlösung in der Reibschale verrieben, filtrirt, das Filtrat mit Blutlaugensalz und Essigsäure gefällt, der Niederschlag gewaschen und dann in sodahaltigem Wasser gelöst.

Die filtrirte Lösung der Keimlinge wirkt auf defibrinirtes Blut gar nicht ein. Fast die gesammte Menge der Lösung, einer Katze von 1800 g subcutan eingespritzt, bedingt nicht nur nicht den Tod, sondern nicht einmal Unwohlsein.

Die filtrirte Lösung, welche aus den Samenresten gewonnen worden war, wird ebenfalls in zwei Theile getheilt. Der kleinere, mit Blut versetzt, bedingt ein schnelles Verkleben der Blutkörperchen zu Klumpen, welche sich am Boden des Gefässes ansetzen. Der grössere Theil, einer Katze von 2300 g subcutan eingespritzt, bedingt den Tod derselben nach 38 Stunden. Die Section ergibt nur geringe Darmveränderungen.

Dieser Versuch zeigt, dass nach 15tägiger Keimung der Keimling ungiftig ist, die Samenlappen dagegen noch giftig, und zwar ricinhaltig sind. Irgend welche Folgerungen daraus auf die Ungiftigkeit der Ricinuspflanze und ihrer Blätter ziehen zu wollen, wäre unrichtig. Es sind vielmehr zur Klärung dieser Verhältnisse neue Versuche nöthig. Dass die Blätter Vergiftungen veranlassen können, ist wenigstens in der älteren Literatur mehrfach ausgesprochen.

3. Versuche mit in trockener Form dargestelltem reinem Ricin.

Für etwaige Nachuntersucher der Ricinusfrage muss es ein Interesse haben, zu erfahren, dass auch mit in trockener Form Monate, ja Jahre lang aufbewahrtem Ricin sich jederzeit Vergiftungen hervorrufen lassen. Ich theile einige diesbezügliche, von Prof. Kobert selbst angestellte Versuche hier mit.

Versuch 78.

4 Temporarien erhalten je 1 mg Ricin subcutan und bleiben dauernd normal. 4 andere Temporarien erhalten je 10 mg Ricin subcutan und bleiben 20 Stunden lang ganz gesund. Dann wird einer derselben träge und stirbt in der 23. Stunde, der zweite am 2. und der dritte am 3. Tage unter allmählig eintretender Trägheit und Parese.

Section ergibt keine Veränderungen.

Versuch 79.

2 Kröten (Phryne vulgaris) von 75 und 80 g erhalten am 22./IV. Mittags je 10 mg Ricin subcutan am Rücken und sind am 24./IV. noch scheinbar normal. Am 25./IV. sind sie zwar auch noch munter, aber in der Zunge und in der Schleimhaut des Mundbodens nimmt man bei beiden mehrere kleine Blutaustritte von hellrother Farbe wahr. In der Nacht zum 26./IV. entleert die kleinere Kröte reichliche blutige Schleimmassen mit dem Koth. Am Morgen lebt sie zwar noch, erträgt aber die Rückenlage und stirbt Mittags 2 Uhr unter Lähmungserscheinungen.

Bei der sofort vorgenommenen Section lassen sich an dem in Diastole stillstehenden Herzen durch mechanische Reizung noch Contractionen der Vorhöfe auslösen. Auf, in und unter der Zunge, in der Rachenmucosa, am Mundboden, in den Halsmuskeln, in den Wandungen der Aorten, im Magen, am Pylorus, im Dünndarm und namentlich im Dickdarm finden sich bis linsengrosse Blutaustritte. Im Dickdarm confluiren sie zu einer blutigen Fläche.

Die zweite Kröte ist beim Tode der ersten schon etwas matt. Am 27./IV. Morgens hat sie im Munde reichliche Mengen von blutigem Schaum, welcher offenbar aus dem Magen stammt. Gegen Abend stirbt sie unter Lähmungserscheinungen.

Die Section ergibt Blutaustritte in der Zunge, dem Zungenbändchen, der Mund- und Magenschleimhaut.

Versuch 80.

Eine Taube von 256 g stirbt nach 16 mg Ricin pro Kilo subcutan nach 12 Stunden unter wässerigen Entleerungen aus dem Munde. Dem Tode geht anhaltendes Zittern voraus.

Section. Darmschleimhaut namentlich im Duodenum, aber auch noch an einzelnen tieferen Stellen stark geröthet. Darminhalt wässerig.

Versuch 81.

Eine Taube von 240 g erhält 12 mg Ricin pro Kilo subcutan und stirbt nach 21 Stunden unter ähnlichen Erscheinungen wie die vorige.

Section. Im Duodenum die Schleimhaut stark geröthet und geschwellt; Darminhalt überall wässerig.

Versuch 82.

Ein Hund von 3350 g erhält 5 mg Ricin pro Kilo in die Vena jugularis dextra um 1 h. 20 m. In der ersten halben Stunde nach der Injection läuft das Thier umher und ist von einem normalen in nichts zu unterscheiden.

3 h. Hund liegt am Boden und streckt alle 4 Extremitäten von sich. Er kann sich weder aufrichten noch fortbewegen. Von Zeit zu Zeit Anfälle von Dyspnoë.

5 h. Blutige Entleerung aus dem Darm. Kein Erbrechen.

7 h. Unter Trachealrasseln stirbt das völlig gelähmte Thier.

Section. Magen wenig geröthet, leer. Darmschleimhaut vom Pylorus bis zum Anus schwarzroth, enorm geschwollen; die obersten Schichten an vielen Stellen abgestossen oder nur noch lose aufsitzend. Der Darminhalt besteht überall aus einer schwarzrothen, halbflüssigen Masse.

Lunge ödematös.

Versuch 83.

Katze von 2800 g Gewicht.
Präparat. Ricin von Merck.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinusmenge pro Kilo 2,86 mg.
Lebensdauer 25 Stunden.

Symptome in vita. In den ersten 6 Stunden normales Verhalten. In der 8. Stunde wird sie auf der Seite liegend vorgefunden. Dabei zuckt sie fast ununterbrochen krampfhaft mit den Extremitäten, hat Speichelfluss und erweiterte Pupillen. Dieser Zustand dauert bis zur 23. Stunde. Alsdann wird sie matter und zuletzt ganz paretisch. Der Tod erfolgt unter Dyspnoë. Erbrechen oder Durchfall war nicht vorhanden.

Section. Magen leer; seine Schleimhaut ohne Veränderungen. Dünndarm mit wässerigem Inhalt reichlich gefüllt. Seine Schleimhaut zeigt etwa an 10 Stellen linsengrosse rothe Blutaustritte. Dickdarm enthält viele Hunderte von punktförmigen Hämorrhagien in der Schleimhaut. — Im Mesenterium des Dünndarms eine fingerkuppengrosse Blutung.

In der Lunge beginnende Oedembildung.

An der Injectionsstelle unter der Haut ist der Inhalt der benachbarten kleinen Gefässe geronnen.

Versuch 84.

Hund von 4120 g Gewicht.
Präparat. Ein zweites, von Merck dargestelltes Ricin.
Application subcutan.
Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo 2 mg.
Lebensdauer 36 Stunden.

Symptome in vita. Mattigkeit nach 24 Stunden, allmählig in Somnolenz übergehend; zuletzt Rasseln auf der Lunge. Kein Erbrechen und kein Durchfall.

Section. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle zeigen sich das Mesenterium und die Aussenflächen der Darmschlingen überall auffallend geröthet, die Einmündungsstelle des Dünndarms aber in den Dickdarm in einer Ausdehnung von 4 cm tief dunkelroth, fast schwarz. Ebenso schimmern die sehr stark geschwollenen Mesenterialdrüsen schwarz durch. Auf der Vena cava inferior viele kleine bis linsengrosse Blutaustritte aus den Vasa vasorum. Eben solche auch unter dem Peritonaeum parietale an vielen Stellen. — Milz geschwollen, enthält einzelne blauschwarze Herde von Erbsengrösse. — Nieren auf dem Durchschnitt sehr dunkel, und zwar in Rinde und Mark. — Mesenterialdrüsen zum grösseren Theile blutig infiltrirt, auf dem Durchschnitt schwarzroth.

Magenschleimhaut schwärzlichroth; Mageninhalt etwas blutiger Schleim. Die Verfärbung der Mucosa betrifft den ganzen Magen gleichmässig. — Ebenso ist die Schleimhaut in der oberen Hälfte des Dünndarms vom Pylorus ab stark geschwollen, gelockert und mit blutigem Schleim dick belegt, der viele abgestossene Fetzen der Schleimhaut enthält. Dann kommt eine viel weniger geröthete Partie mit wässerigem Inhalt, und dicht über der Bauhin'schen Klappe folgt entsprechend der äusseren Verfärbung wieder eine Stelle, wo die Schwellung und die Blutaustritte sehr stark ausgesprochen sind. Die Schleimhaut ist hier fast vollständig in einen blutigen Detritus[1]) umgewandelt. — Der Dickdarm ist bis zum Anus fleckweise geröthet und geschwollen, namentlich auf der Höhe der Falten.

In der Brusthöhle etwa 5 cc wässeriger Erguss. Lungen in beiden unteren Lappen hypostatisch, in den oberen etwas ödematös. Larynx, Trachea und Bronchien hochroth. Unter der Pleura parietalis einzelne Ecchymosen. — Eben solche auf dem Herzbeutel aussen und unter dem visceralen Blatte des Pericards. Herz scheinbar normal.

Blut in allen Organen halb geronnen, schwarz, theerartig.

Versuch 85.

Katze von 2050 g Gewicht.
Präparat. Das zweite Merck'sche Ricin.
Application subcutan.

---

[1]) Die Section wurde schon in der ersten Stunde nach dem Tode ausgeführt, so dass von postmortalen Veränderungen keine Rede sein konnte.

Menge der Injectionsflüssigkeit 1 cc.
Ricinmenge pro Kilo 1,9 mg.
Lebensdauer 35 Stunden.
Symptome in vita. Appetitmangel, nach 30 Stunden Mattigkeit, nach 33 Stunden hochgradige Prostration. Kein Durchfall, kein Erbrechen.
Section. In der unteren Hälfte des Dünndarms die Schleimhaut auf einer 70 cm langen Strecke stark geröthet; hie und da ist es auch zu Blutungen in das Schleimhautgewebe gekommen, so dass auch der Darminhalt blutig verfärbt ist. — Der Dickdarm enthält zahlreiche punktförmige Blutaustritte in die Schleimhaut, besonders in den Follikeln.

Versuch 86.

Katze von 2200 g Gewicht.
Präparat. Ricinum purum, nach Angabe Prof. Kobert's in einer Apotheke hergestellt.
Application per os in den leeren Magen.
Menge der Injectionsmasse 2 Pillen von gewöhnlicher Grösse.
Ricinmenge pro Kilo 20 mg.
Lebensdauer 9 Tage.
Symptome in vita. 3 Tage lang bleibt das Thier scheinbar normal, dann wird es appetitlos, träge und miaut oft, als ob es Schmerzen hätte. Der Tod tritt unbeobachtet ein. Erbrechen im Ganzen nur 2 Mal; auffallender Durchfall gar nicht beobachtet.
Section. Thier stark abgemagert. — In der Bauchhöhle ein reichlicher Erguss von hellgelber Farbe. Alle Darmschlingen äusserlich durch Fibrinniederschläge rauh und durch Pseudomembranen theilweise verklebt. Dickdarm von aussen überall sehr stark geröthet und an einer Stelle in Perforation begriffen. Von innen ist der Mastdarm durchweg furchtbar geschwürig zerfressen und mit Blutungen durchsetzt. Nach oben zu nimmt der Process im Dickdarm etwas ab, reicht aber doch bis zur Bauhin'schen Klappe. — Dünndarm im Vergleich zum Dickdarm nur wenig verändert; nur an 3 Stellen kleine Geschwüre. Inhalt wässerig. — Magen normal.

Diese Versuche zeigen, dass man für den Handel ohne grosse Mühe ein Ricin darstellen kann, welches sich als in der charakterischen Weise wirkend erweist. Bei einiger Mühe wird es bald gelingen, den Aschengehalt desselben auf ein Minimum herabzudrücken. Dann wird man auch daran denken können, dasselbe einer quantitativen Analyse zu unterziehen.
Ueberblicken wir alle Thierversuche noch einmal, so fällt das schon früher betonte Schwanken der Intensität der Erscheinungen sehr auf. Es ist selbstverständlich, dass dasselbe bei Benutzung eines und desselben Präparates viel weniger stark ausgefallen sein würde, als es hier ausgefallen ist, wo absichtlich Präparate der verschiedensten Art benutzt wurden.
Hinsichtlich der Sectionsprotokolle vermisst man den mikroskopischen Detailbefund. Es würde jedoch den Rahmen einer Arbeit weit überschreiten, wenn ich auch noch zu jedem Versuche mit ana-

tomischen Veränderungen den mikroskopischen Befund hätte aufnehmen wollen. Es genüge, nochmals zu betonen, dass Prof. Kobert in der Darmschleimhaut die Gefässschlingen der Zotten mit in Verklebung begriffenen Blutkörperchen vollgepfropft fand, selbst wenn er die Untersuchung nicht nach dem spontanen Tode, sondern an vorher geschlachteten Thieren unter Beobachtung aller Vorsichtsmassregeln vornahm. Die Vermuthung, welche ich wohl anfangs hatte, dass immer alle grossen und kleinen Gefässe mit groben Gerinnseln vollgestopft sein würden, hat sich nicht bestätigt. Es genügt eben schon ein lockeres Haften der Blutkörperchen an einander, um die schwersten Circulationsstörungen im Darm wie wohl auch im Gehirn hervorzurufen. Weitere mikroskopische Arbeiten werden hier das nöthige Licht bringen. Mir genügt es, zu denselben den Anstoss gegeben zu haben.

D. Ueber das Ricin einiger anderer Euphorbiaceen.

Bei der nahen Verwandtschaft des Ricinus communis mit den anderen Ricinusarten, sowie mit Croton Tiglium, Hura crepitans, Jatropha Curcas, Hyaenanche globosa etc. in botanischer und toxikologischer Beziehung lag es nahe, auch letztere einer, wenn auch nur kurzen Untersuchung auf Ricin oder einen ähnlichen Stoff zu unterziehen. Freilich konnten eingehendere Untersuchungen nur mit Croton angestellt werden, weil die Menge der mir zur Disposition stehenden anderen Samen eine zu geringe war.

I. Versuche mit den Samen von anderen Ricinusarten.

Die zur Untersuchung gekommenen Sorten sind: 1. Ricinus sanguineus (Obermanni), 2. Ricinus africanus, 3. Ricinus guyanensis nanus, 4. Ricinus altissimus, 5. Ricinus communis major (Palma Christi), 6. Ricinus philippinensis, 7. Ricinus brasiliensis, 8. Ricinus borboniensis arboreus, 9. Ricinus spectabilis, 10. Ricinus jamaicensis.

Die Samen aller eben genannten Ricinusarten, welche von E. Benary in Erfurt frisch bezogen waren, wurden in gleicher, d. h. folgender Weise verarbeitet: Aus 20 g enthülster Samen wird mit Wasser eine Emulsion hergestellt und letztere durch Filtration vom Oele und anderen Beimengungen getrennt. Das wasserklare, schwach gelbliche, sauer reagirende Filtrat wird zum Theil einem Kaninchen per os gegeben. Ein anderer Theil wird auf Ricin verarbeitet und auf seine Blutkörperchen-coagulirende Eigenschaft untersucht. Ich muss wegen Raummangel es mir versagen, die Versuche im Einzelnen mitzutheilen. Es genüge, darüber summarisch Folgendes zu berichten. Die Einwirkung auf Blut wie auf lebende Kaninchen war

genau wie beim gewöhnlichen Ricin. Nach 10—36 Stunden starb jedes der Thiere, welche per os gefüttert waren, nach augenscheinlichem Kranksein, bestehend in Appetitlosigkeit, Apathie, Schwäche, zuweilen auch in Durchfall. — Die Autopsie constatirte für alle untersuchten Arten die gleiche giftige Wirkung auf den Darm, die sich bei den angewandten grossen Dosen in hochgradiger hämorrhagischer Entzündung desselben manifestirte und immer Darmstücke von mehreren Metern, nicht selten sogar den ganzen Darm betraf, ja selbst den Magen.

II. Versuche mit den Samen von Croton Tiglium.

Der wirksame Bestandtheil der Crotonsamen resp. des Crotonöls ist ebenso wie der der Ricinussamen der Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen. Eine ausführliche Wiedergabe der bezüglichen Literatur findet der Leser in der Dissertation E. von Hirschheydt's, welche in diesem Bändchen mit zum Abdruck kommen sollte, der grossen Ausdehnung meiner Arbeit wegen aber erst im folgenden Bändchen zum Abdruck wird kommen können. Dieser Autor kommt in seiner Arbeit zu dem Resultate, dass die Crotonölsäure allein der wirksame Bestandtheil des Crotonöls ist. Wenn ich auch weit davon entfernt bin, die Richtigkeit dieser seiner Schlussfolgerung zu bezweifeln, so ist damit noch nicht gesagt, dass in den Crotonsamen nicht auch ausserdem ein unserem Ricin ähnlicher Stoff enthalten sein könne.

Von dieser Vermuthung ausgehend, stellte ich die unten zu besprechenden Untersuchungen mit den Crotonsamen an, und zwar bediente ich mich derselben Methoden, mit Hülfe derer ich das Ricin dargestellt hatte. Um unnütze Wiederholungen zu vermeiden, werde ich daher nur die betreffenden Methoden nennen, wobei ich zugleich in Betreff der Details der Darstellung auf das im experimentellen Theil über die Darstellung des Ricins Gesagte verweise.

A) Wasserextraction und Fällung mit kohlensaurem Natron.

Es wurde hierbei gerade so verfahren, wie es auf S. 115 angegeben worden ist, so dass ich wegen aller Einzelheiten auf jene Angaben verweisen kann.

Versuche mit dem Filtrate.

Versuch 87.

Katze von 2300 g Gewicht.
Application subcutan.
Giftmenge pro Kilo 2,9 mg.
Lebensdauer 102 Stunden.
Erscheinungen in vita. Anfangs scheinbares Wohlbefinden, dann Appetitmangel, Erbrechen, Apathie, kein Durchfall. Applicationsstelle nicht schmerzhaft.

Section. Applicationsstelle unverändert. — Mesenterialdrüsen geschwellt, blutig infiltrirt. Der Darm, besonders der Dickdarm, erscheint an einigen Stellen stark von Gasen aufgetrieben, theilweise mit dunkelgelben Fäcalmassen von mittelweicher Consistenz gefüllt. Im Rectum und den benachbarten Theilen des Colon starke Füllung aller kleinen Gefässe; auch in den unteren Theilen des Dünndarms kleine hyperämische Stellen und einige Ecchymosen. — Die Blase ist ad maximum gefüllt mit trübem, flockigem, nicht eiweisshaltigem Urin. — Die übrigen Organe normal.

Versuch 88.

Hund von 3300 g Gewicht.
Application intravenös.
Menge der injicirten Flüssigkeit 8,5 cc.
Giftmenge pro Kilo 43,2 mg.
Lebensdauer 2 Stunden.

Das Aufgebundensein dauert 1½ Stunden, während welcher Zeit im Ganzen 18 Injectionen gemacht werden. Während der ganzen Dauer werden Puls- und Athemfrequenz controlirt. Die bei diesen Zählungen gewonnenen Werthe berechtigen mich zu dem Schlusse, dass der uns interessirende Körper keinen sofortigen Einfluss auf die Herzthätigkeit und die Respiration hat. — Eine halbe Stunde nach dem Losbinden stirbt das Thier unter Convulsionen, ohne vorher irgend welche bemerkenswerthen Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben.

Section. Hyperämie des Magens und Darms. Viele Ecchymosen im Dünndarm von verschiedener Grösse.

Versuch mit dem Filterrückstand.

Versuch 89.

Katze von 1900 g Gewicht.
Application subcutan.
Giftmenge nicht bestimmt.
Lebensdauer 98 Stunden.
Erscheinungen in vita. Keine auffallenden.

Section. Röthung und Schwellung des Magens und Darms. An einzelnen Stellen Blutaustritte.

B) Extraction mit 10%iger NaCl-Lösung und Fällung durch Essigsäure und Ferrocyankalium.

Die Art des Verfahrens war ganz der auf S. 123 beschriebenen entsprechend.

Versuch 90.

Kaninchen von 1200 g Gewicht.
Application per os.

Giftmenge pro Kilo 16,2 mg.
Lebensdauer 36 Stunden.
Erscheinungen in vita. Schwäche, Appetitmangel, kein Durchfall. Zuletzt Somnolenz und Rasseln auf der Brust.
Section. Hämorrhagische Entzündung fast des ganzen Darmes.

Versuch 91.

Katze von 2300 g Gewicht.
Application subcutan.
Giftmenge pro Kilo 3,9 mg.
Lebensdauer 10 Stunden.
Section. Darmentzündung wie beim vorigen Versuch, nur viel schwächer ausgesprochen.

C) Extraction mit 10%iger NaCl-Lösung und Fällung durch Magnesiumsulfat.

Die Art des Verfahrens entsprach hier dem auf S. 128 beschriebenen.
Die Gesammtmenge der Lösung des Magnesiumsulfat-Niederschlags aus 20 g Samen beträgt 15 cc.
1 cc enthält 4,2 mg organische Substanz
und 5,7 „ Asche.
Die Lösung diente zu folgenden physiologischen Versuchen.

Versuch 92.

Katze von 1810 g Gewicht.
Application intravenös.
Giftmenge pro Kilo 1,6 mg.
Lebensdauer 36 Stunden.
Section. Hochgradige Schwellung und Extravasirung des ganzen Darms, dessen Schleimhaut gelockert und dunkelblauroth verfärbt ist.

Versuch 93.

Derselbe wurde gerade so angestellt wie der auf S. 88 beschriebene Blutversuch und ergibt das Resultat, dass der aus den Crotonsamen in der angegebenen Weise extrahirte Stoff schon bei einer Verdünnung von 1 : 40000 die dem Ricin eigenthümliche Wirkung auf defibrinirtes Blut zeigt.
Eine Wiederholung des Versuchs, wobei statt von Crotonsamen von Crotonpresskuchen ausgegangen wurde, ergab dasselbe Resultat.

Nach allen den eben angeführten Versuchen kann es für uns keinem Zweifel unterliegen, dass in den Crotonsamen, und zwar selbst in entölten, ein dem Ricin ähnlicher oder damit identischer Stoff enthalten ist; wenigstens erhalten wir einen bei derselben Darstellungsweise in chemischer und physiologischer Bezie-

hung dem Ricin sich vollkommen gleich oder doch mindestens sehr ähnlich verhaltenden Körper; nur scheint die Ausbeute geringer zu sein.

III. Versuch mit den Samen von Jatropha Curcas.

Die Samen von Jatropha Curcas, einer in Westindien einheimischen Euphorbiacee, auch als Semina Ricini majoris, Pulgueranüsse, Barbados seeds etc. im Handel bezeichnet, liefern das meist mit dem Crotonöl auf eine Stufe gestellte Curcasöl, dem sogar der Name Oleum infernale beigelegt wurde. Th. Husemann wies aber nach, dass dasselbe erst in einer Gabe von 15—20 Tropfen innerlich leicht purgirend und auf die Haut reizend wirkt. Die Samen selbst, zu 3—4 Stück genossen, bewirkten nur eine flüssige Stuhlentleerung. Orfila behauptet, dass die Samenschalen heftiger wirken als das aus den Samen gewonnene Oel; Husemann konnte weder durch Kauen derselben noch durch die aus ihnen dargestellte alkoholische Tinctur Reizung der Haut oder der Schleimhäute erzielen. Durch die Samen wurden mehrfache Vergiftungen beobachtet. So wurde in Dublin 1859 eine Massenvergiftung beobachtet, indem 139 Kinder, welche Curcassamen, die aus einem auf den Boden gefallenen und dadurch zerrissenen Sacke herausgefallen waren, genascht hatten, erkrankten. Russel berichtete in der Medic. Times and Gaz. 1864 über eine Massenvergiftung in Birmingham, bei der 33 Personen nach Genuss von je 4—50 Stück binnen 10 Minuten bis 2½ Stunden erkrankten. Brennen im Halse, Auftreibung des Unterleibes, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Schläfrigkeit, bei einzelnen Dysurie, bei einigen Mydriasis waren die beobachteten Krankheitserscheinungen. Alle Fälle gingen übrigens in Genesung aus. Ob der Presskuchen der Curcassamen irgend welche Wirkungen hat, wurde meines Wissens bisher nirgends beobachtet. Um so mehr Interesse dürfte der nachfolgende Versuch haben.

Versuch 94.

30 Stück enthülster Samen dieser Pflanze (= 10 g) werden mit Wasser und etwas Essigsäure zu einer Emulsion verrieben. Diese wird filtrirt, das Filtrat mit Ferrocyankalium versetzt. Der so entstehende Niederschlag wird in alkalischem Wasser gelöst, filtrirt und die Menge auf 10 cc gebracht. 2 cc, eingedunstet, liefern 19 mg organischer und 2 mg anorganischer Substanz. — 6 cc werden einer Katze von 3300 g Gewicht in die Fussvene eingespritzt, also pro Kilo 17,2 mg. Das Thier verliert danach den Appetit und, obwohl die Wunde gut heilt, stirbt es nach 7 Tagen, ohne Durchfall und Erbrechen gehabt zu haben.

Section. Der Magen und der Dünndarm in seinen obersten Partien in einer Ausdehnung von etwa 20 cm sind mit frischem, noch theilweise rothem Blute gefüllt, welches aus mehreren frischen Geschwüren stammt. Die Schleimhaut des Dünndarms ist sonst normal, die des Magens erscheint auf der Höhe der Falten stark geschwellt, gelockert und von dunkelrother Farbe.

Auch auf Blutkochsalzmischung wirkte die Lösung des Giftes in der Weise des Ricins, wenngleich weniger intensiv ein.

Somit scheint mir bewiesen, dass in den Samen vieler Species von Ricinus, in den Samen von Croton Tiglium und von Jatropha Curcas giftige Eiweisskörper vorhanden sind, welche sich sehr ähneln, vielleicht sogar identisch sind und zu den Fermenten gerechnet werden müssen. Ob sie wie die meisten Fermente Spaltungen ausführen, kann zur Zeit noch nicht gesagt werden, und dies ist ein Einwand, welchen man gegen die Fermentnatur derselben sicher vorbringen wird. Ich erlaube mir jedoch daran zu erinnern, dass auch bei einigen anderen Fermenten die genauere Kenntniss der von ihnen bewirkten Spaltungen noch sehr im Argen liegt.

Indem ich damit meine Arbeit schliesse, kann ich nicht umhin, auf die furchtbaren sanitären Gefahren hinzuweisen, welche den Ländern, wo Ricinusölfabriken existiren, wie Russland, Italien und Guatemala, aus den Bergen von Ricinuspresskuchen erwachsen, die täglich producirt und fast unbeachtet gelassen werden. Wenn sie auch in der That meist zur Düngung oder als Feuerungsmaterial verwandt werden und somit unschädlich bleiben, so kann es doch der Pharmakolog nicht ruhig mit ansehen, dass ein Gift, welches stärker wirkt als Arsenik, dabei absolut geschmacklos ist und von keinem Gerichtschemiker der Welt in der Leiche nachgewiesen werden kann, jedermann spottbillig zugängig ist. Hier muss vielmehr die Medicinalpolizei Abhülfe schaffen und Ricinusölfabriken nur unter der Bedingung concessioniren, dass sie die Presskuchen sofort nach der Herausnahme aus der Presse mit Wasser verrühren und kocht oder sie verbrennt. Eine Abgabe im nicht entgifteten Zustande ist auf keinen Fall zu gestatten. Für Russland, wo die Anzahl der Ricinusölfabriken im Zunehmen [1]) begriffen ist, ist ein derartiges Gesetz auf Antrag Prof. Kobert's bereits in Vorbereitung. Möchten andere Länder bald dasselbe thun!

Ob eine therapeutische Verwerthung des Ricins, z. B. in Form einer damit getränkten Watte äusserlich als Hämostaticum, rationell ist, wage ich nicht zu entscheiden. Dass bei manchen Völkern Ricin, resp. ricinhaltige Präparate in der That äusserlich verwendet werden, ist nicht zweifelhaft, wenigstens berichtet G. Nachtigal [2]), dass man in Fezzan allgemein Papeln und Pusteln mit einer Salbe resp. Paste aus den gepulverten Ricinussamen behandelt, in welcher neben dem Ricinusöl auch das Ricin mit zur Wirkung gelangen dürfte. Dass man bei derartigen therapeutischen Versuchen zunächst vorsichtig verfahren muss, ist bei der starken Wirkung des Ricins selbstverständlich.

Die Ricinussamen oder gar die Presskuchen innerlich als Abführmittel zu verwenden, muss durchaus widerrathen werden. In

---

[1]) Th. Stokowetzki, Versuch der Cultur von Ricinuspflanzen in Podolien. Pharmac. Zeitschr. f. Russland Jahrg. **28**, 1889, p. 421.

[2]) Sahara und Sudan. Bd. **1**, Berlin 1879, p. 140.

civilisirten Ländern ist diese Anwendungsmethode in der That auch bereits fast ganz verschwunden. Nur in Persien scheint dieselbe noch an der Tagesordnung zu sein, was sich wohl dadurch erklären lässt, dass die Pharmakotherapie dieses Landes noch auf einem mittelalterlichen Standpunkte steht. Zu welchen furchtbaren Kuren dort unter Umständen die armen Patienten verdammt werden, erscheint kaum glaublich. Berichtet doch der zuverlässigste Autor über persische Medicin, Jacob Eduard Polak[1]), dass ein dort lebender Europäer eine Emulsion aus fünfzig Stück Ricinussamen einnahm, danach die heftigsten Cholerasymptome bekam und nur mit genauer Noth dem Tode entging. Gewissermassen zur Entschuldigung der Anwendung der Samenemulsion setzt Polak hinzu, dass das Ricinusöl dort heiss gepresst werde und dadurch sehr an purgirender Kraft verliere, so dass es wenigstens in einer Dose von 45,0 g genommen werden müsse. Ich würde obigen Fall meiner S. 104—111 gegebenen Vergiftungscasuistik eingereiht haben, wenn ich nicht erst in letzter Stunde Gelegenheit bekommen hätte, das genannte, in Dorpat nicht zugängige Buch einzusehen.

Ich bin weit davon entfernt, behaupten zu wollen, dass ich durch vorliegende Arbeit die Frage der Ricinusvergiftung gelöst habe; so viel aber glaube ich doch wohl sagen zu können, dass ich zur definitiven Lösung derselben Material beigeschafft und einige neue Gesichtspunkte aufgestellt habe. Theils die Kostspieligkeit der Versuche, theils Mangel an Zeit verhindern mich, die sich im Laufe der Arbeit bietenden neuen Fragen, z. B. nach der Verbreitung des Ricins bei den Euphorbiaceen, selbst zu lösen; aber auch schon zu neuen Fragen Anregung gegeben zu haben, ist ein gewisses Verdienst!

Jedenfalls kann ich wohl verlangen, dass diejenigen, welche über meine Arbeit ein absprechendes Urtheil fällen werden, dasselbe durch eigene Versuche begründen. Prof. Kobert hat dadurch, dass er das Ricin in den Handel bringen liess, solche Versuche ja bequem genug gemacht.

Nachschrift des Herausgebers.

Es war eigentlich geplant, in diesem Bändchen auch noch eine Arbeit über Crotonöl abzudrucken, und ist deshalb im Text mehrfach darauf verwiesen worden. Da der zur Verfügung stehende Raum jedoch bereits verbraucht und eine Erweiterung des Buches aus buchhändlerischen Gründen unthunlich ist, so muss dieser Abdruck hier unterbleiben.

---

[1]) Persien, Das Land und seine Bewohner. Ethnographische Schilderungen. Leipzig, Brockhaus 1865, Bd. 2, p. 220.